

# Nierenfunktion bei Diabetes mellitus unter Einfluss von ACE-Hemmern, AT<sub>1</sub>-Blockern und NSAR

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae  
(Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von **Sarah Schmidt**  
geboren am 07.06.1984 in Wildeshausen

## Gutachter

1. Herr Prof. Dr. G. Wolf, Jena
2. Frau PD Dr. K. Farker, Jena
3. Herr Prof. Dr. U. Wenzel, Hamburg Eppendorf

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.01.2012

## Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor
ASS	Acetylsalicylsäure
AT <sub>1</sub> -Blocker	Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor-Blocker
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische-Klassifikation
Cox	Cyclooxygenase
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate, geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
IDF	International Diabetes Federation
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (der NKF)
KHK	Koronare Herzkrankheit
Krea	Serumkreatinin [ $\mu$ mol/l]
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Med	Median
Mw	Mittelwert
n	Fallzahl
NKF	National Kidney Foundation
NSAR	Non-Steroidale Antirheumatika
p	Irrtumswahrscheinlichkeit, Signifikanzniveau
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RRsyst	systolischer Blutdruck
SPSS	Statistical Package for Social Sciences, Statistiksoftware
UKJ	Uniklinikum Jena
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

# INHALTSVERZEICHNIS

1 Zusammenfassung.....	1
2 Einleitung .....	2
3 Fragestellung .....	11
4 Material und Methodik.....	12
4.1 Auswahl der Daten .....	12
4.2 Kollektive .....	13
4.3 Statistische Auswertung, Darstellung der Befunde .....	14
5 Ergebnisse .....	16
5.1 Charakteristika der Studienpopulation .....	16
5.1.1 Geschlecht und Alter .....	17
5.1.2 Diabetestyp.....	17
5.1.3 Systolischer Blutdruck .....	17
5.1.4 Glykiertes Hämoglobin (HbA1c) .....	18
5.1.5 Einnahme-/Beobachtungszeitraum.....	18
5.1.6 Medikamente (Gruppe 1).....	18
5.2 Nierenfunktion.....	20
5.2.1 ACE-Hemmer und AT <sub>1</sub> -Blocker .....	20
5.2.1.1 ACE-Hemmer .....	20
5.2.1.2 AT <sub>1</sub> -Blocker .....	21
5.2.1.3 ACE-Hemmer und AT <sub>1</sub> -Blocker in Kombination .....	22
5.2.1.4 ACE-Hemmer gegenüber AT <sub>1</sub> -Blocker .....	23
5.2.2 Salicylsäure-Derivate und Kombinationen.....	24
5.2.2.1 Salicylsäure-Derivate .....	24
5.2.2.2 Salicylsäure-Derivate und ACE-Hemmer .....	25
5.2.2.3 Salicylsäure-Derivate und AT <sub>1</sub> -Blocker.....	26
5.2.2.4 Salicylsäure-Derivate, ACE-Hemmer und AT <sub>1</sub> -Blocker .....	27
5.2.3 Propionsäure-Derivate und Kombinationen.....	28
5.2.3.1 Propionsäure-Derivate .....	28
5.2.3.2 Propionsäure-Derivate und ACE-Hemmer .....	29
5.2.3.3 Propionsäure-Derivate und AT <sub>1</sub> -Blocker .....	30
5.2.3.4 Propionsäure-Derivate, ACE-Hemmer und Salicylsäure-Derivate..	31

5.2.4 Essigsäure-Derivate und Kombinationen .....	32
5.2.4.1 Essigsäure-Derivate .....	32
5.2.4.2 Essigsäure-Derivate und ACE-Hemmer .....	33
5.2.4.3 Essigsäure-Derivate und AT <sub>1</sub> -Blocker .....	34
5.2.4.4 Essigsäure-Derivate, ACE-Hemmer und AT <sub>1</sub> -Blocker .....	35
5.2.4.5 Essigsäure-Derivate, ACE-Hemmer und Salicylsäure-Derivate .....	36
5.2.4.6 Essigsäure-Derivate, AT <sub>1</sub> -Blocker und Salicylsäure-Derivate .....	37
5.2.5 Coxibe und Kombinationen .....	38
5.2.5.1 Coxibe .....	38
5.2.5.2 Coxibe und ACE-Hemmer .....	39
5.2.5.3 Coxibe, ACE-Hemmer und Salicylsäure-Derivate .....	40
5.2.6 Anilin-Derivate und Kombinationen .....	41
5.2.6.1 Anilin-Derivate .....	41
6 Diskussion.....	42
6.1 ACE-Hemmer und AT <sub>1</sub> -Blocker .....	43
6.2 Salicylsäure-Derivate und Kombinationen .....	46
6.3 Propionsäure-Derivate .....	48
6.4 Essigsäure-Derivate .....	50
6.5 Coxibe .....	52
6.6 Anilin-Derivate .....	53
7 Schlussfolgerungen.....	54
Literaturverzeichnis .....	56
Anhang .....	64
Lebenslauf .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Danksagung .....	65
Ehrenwörtliche Erklärung.....	66

## 1 Zusammenfassung

**HINTERGRUND:** Insbesondere bei diabetischer Nephropathie wird ACE-Hemmern und AT<sub>1</sub>-Blockern ein protektiver Einfluss zugesprochen, während die Effekte von NSAR sehr kontrovers diskutiert werden. Ziel der Arbeit war daher die Erfassung der Wirkung von ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Blocker, NSAR und Kombinationen daraus auf die Nierenfunktion bei Diabetes mellitus.

**METHODEN:** Durch retrospektive Analyse wurden Daten von Diabetespatienten ausgewertet, welche stationär und ambulant in einer Universitätsklinik behandelt wurden. Das Matching zwischen Medikamenten- und Kontroll-Kollektiv umfasste Alter, Einnahmezeitraum, systolischen Blutdruck und HbA1c-Wert. Albuminurie, Serumkreatinin und eGFR wurden statistisch verglichen.

**ERGEBNISSE:** Das Medikamentenkollektiv enthielt 1659, das Kontrollkollektiv 2700 Patienten, wobei im Mittel sehr ähnliche Charakteristika vorlagen.

Die Albuminurie wurde gegenüber der Kontrollgruppe in fast allen Auswertungen nicht signifikant durch die Medikamente beeinflusst und wies hohe Standardabweichungen auf.

Die Behandlung mit ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Blocker und ASS erbrachte gegenüber der Kontrollgruppe im Verlauf signifikant geringere Serumkreatinin-Anstiege und eGFR-Abnahmen. Im Direktvergleich war kein signifikanter Unterschied zwischen Wirkung von ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker zu finden. In Kombination waren ihre Einflüsse auf die Nierenfunktion im Vergleich mit der Kontrollgruppe nicht mehr signifikant.

Propionsäure- und Essigsäure-Derivate, Coxibe, und Acetaminophen zeigten meist keine negative Beeinflussung von Serumkreatinin und eGFR, jedoch ohne statistische Signifikanz.

**SCHLUSSFOLGERUNGEN:** ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker zeigten signifikant nephroprotektive Wirkung für Diabetespatienten, ebenso ASS. Weder ACE-Hemmer noch AT<sub>1</sub>-Blocker waren im Direktvergleich überlegen. In Kombination erbrachten sie keine signifikante Verbesserung der Nierenleistung. Die Gabe von Propionsäure- und Essigsäure-Derivaten, Coxiben und Acetaminophen schien unbedenklich und hatte in den meisten Fällen sogar geringen günstigen Einfluss auf die Nierenfunktion. Aufgrund von Limitationen wie geringen Fallzahlen für einige NSAR sollte die Einnahme weiterhin mit großer Vorsicht betrachtet werden.

## 2 Einleitung

Nach wie vor gilt der Diabetes mellitus als eine der chronischen Volkskrankheiten Deutschlands. Durch die häufig schwerwiegenden Komplikationen stellt er nicht nur eine Einschränkung der Lebensqualität und Lebensprognose für den Patienten dar, sondern verursacht angesichts seiner Kosten auch zunehmend gesundheitsökonomische Konflikte.

Die steigende Prävalenz des Diabetes in den letzten Jahren wurde durch internationale Untersuchungen bestätigt. 2004 ging die Weltgesundheitsorganisation bereits von einer Verdopplung der Zahl an Diabetespatienten weltweit in den nächsten 25 Jahren aus (WHO 2004) – von geschätzten 171 Millionen Menschen im Jahr 2000 würde ein Anstieg bis auf 366 Millionen Menschen im Jahr 2030 zu verzeichnen sein. Dabei würde der Großteil der Zunahme durch einen Anstieg um 150 % in den Entwicklungsländern bedingt sein. Dennoch ist auch die Lage in Deutschland alarmierend. 2007 betrug die Diabetesprävalenz hier 8,9 %, d.h. es wurden über 7 Millionen Deutsche wegen eines Diabetes behandelt (diabetesDE 2009). Die International Diabetes Federation (IDF) veröffentlichte 2009, dass 12 % der 20- bis 79-Jährigen Deutschlands an einem Diabetes mellitus leiden. Zudem sei bis zum Jahr 2030 ein weiterer Anstieg auf 13,5 % zu erwarten, weltweit außerdem eine Steigerung der Inzidenz von etwa 3 % jährlich. Gleichzeitig verläuft noch ein Großteil an Neuerkrankungen unerkannt und verursacht damit hohe Risiken, Spätkomplikationen zu erleiden (Liebl et al. 2002).

Die demographische Entwicklung der Deutschen lässt weiterhin derartige Tendenzen vermuten. Infolge des Alterns der Gesellschaft wird das Auftreten chronischer Krankheiten stetig zunehmen. Diese Situation stellt eine große therapeutische Herausforderung in der ambulanten und klinischen Versorgung des Patienten dar. Denn mit steigender Prävalenz des Diabetes steigt auch die Prävalenz an Komplikationen und damit die Zahl multimorbider Diabetespatienten sowie die Therapiekosten.

Die Code-2 Studie legte die große finanzielle Belastung des Gesundheitssystems durch Spätkomplikationen bei Diabetespatienten offen (Liebl et al. 2002). Im Gegensatz zu anderen Krankheiten machten dabei die unmittelbaren Kosten für die antihyperglykämische Therapie einen relativ kleinen Prozentsatz aus, während die Kosten, die durch die Langzeitkomplikationen des Diabetes entstanden, den

entscheidenden Anteil an den Gesamtkosten hatten. Die Kosten stiegen außerdem mit einer Verschlechterung des Komplikationsstatus noch erheblich an. Liebl et al. beschrieben zudem, dass sich bei Patienten mit makro- bzw. mikrovaskulären Komplikationen die Kosten auf das 2,5- bis 4,1-fache im Vergleich zum Durchschnitt der GKV-Versicherten erhöhten. Angesichts dieser hohen finanziellen Ausgaben für die Therapie der diabetesbedingten Spätfolgen ist anzuraten, den Schwerpunkt auf die frühe Prävention von Komplikationen zu legen.

Die möglichen Langzeitkomplikationen des Diabetes sind zahlreich. In erheblichem Maße schränken sie die Lebensqualität des Patienten ein und können sich lebenslimitierend auswirken. Auch hier werden die Zahlen unterschätzt, da nicht selten Vorfälle als nicht diabetesbedingt verkannt werden. Ferner können die Folgen der chronischen Krankheit häufig bereits vor Diagnosestellung Probleme bereiten (Harris et al. 1992).

Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit Diabetes Typ 2 liegen schwerwiegende Spätkomplikationen vor, wobei ein hoher Anteil dieser Patienten Kombinationen mehrerer Folgeerkrankungen aufweist (Liebl et al. 2002). Darunter finden sich häufig Retinopathie, Polyneuropathie oder das diabetische Fußsyndrom. Zudem weisen sowohl Frauen als auch Männer mit Diabetes mellitus nach wie vor ein deutlich höheres Risiko bezüglich der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität auf (Preis et al. 2009).

Auch die diabetische Nephropathie gehört zu den wichtigen Spätfolgen. Die Häufigkeit von Nierenkrankheiten infolge von Diabetes mellitus oder Bluthochdruck steigt weltweit deutlich an. Bei rund einem Drittel aller Patienten mit Diabetes Typ 1 entwickelt sich innerhalb der ersten 20 Jahre eine persistierende Mikroalbuminurie (Hovind et al. 2004). Für Typ 2 Diabetiker wird die Zahl sogar auf etwa 25 % in den ersten 10 Jahren geschätzt (Adler et al. 2003).

Neben der Albuminurie kennzeichnen unter anderem erhöhte Serumkreatininwerte und eine verminderte Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) die diabetische Nephropathie. Unbehandelt kann die Einschränkung der Nierenleistung eine chronische Niereninsuffizienz bis hin zum vollständigen Funktionsverlust im Endstadium der Erkrankung mit Dialysepflichtigkeit zur Folge haben. Tatsächlich wird die diabetische Nephropathie mit ca. 35 % als häufigste Ursache der chronischen Niereninsuffizienz beschrieben (Herold 2010). Bis zu 8000 Diabetespatienten werden deutschlandweit jährlich dialysepflichtig (Liebl et al. 2002).



Die National Kidney Foundation (NKF) teilte in der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) die chronische Nierenkrankheit in fünf Stadien, um einheitliche evidenzbasierte Leitlinien für alle Stadien zu ermöglichen (s. Tab. 2.1; National Kidney Foundation 2002). 75,6 % aller Typ-1- und 88 % aller Typ-2-Diabetiker haben nach diesen K/DOQI-Leitlinien eine Niereninsuffizienz Grad 2 oder niedriger (Wolf et al. 2006).

Umso wichtiger erscheinen Präventivmaßnahmen, um nach Möglichkeit das Auftreten und die Progredienz der belastenden Folgeerkrankungen zu verhindern.

Tab. 2.1 Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nach der NKF (2002).

Stage	Description	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
1	Kidney damage with normal or ↑ GFR	≥90
2	Kidney damage with mild ↓ GFR	60-89
3	Moderate ↓ GFR	30-59
4	Severe ↓ GFR	15-29
5	Kidney failure	<15 (or dialysis)

Erstes Anzeichen einer Beeinträchtigung der Niere kann die Mikroalbuminurie sein. Schon bei Erstdiagnose des Diabetes zeigt sie eine hohe Prävalenz unter den Patienten (Standl und Stiegler 1993). Trotz anderweitig offensichtlich eingeschränkter Nierenfunktion muss die Albuminurie jedoch nicht zwangsläufig auffällig sein (Retnakaran et al. 2006). Es wird daher angenommen, dass möglicherweise Albuminurie und Nierenfunktionsstörung unterschiedlichen durch den Diabetes ausgelösten Pathomechanismen unterliegen könnten.

Neben der Ausscheidung von Albumin im Urin kann auch die Retention von Kreatinin und damit der Anstieg des Serumkreatinins zur Beurteilung herangezogen werden. Aufgrund seiner geringen Sensitivität ist letzterer jedoch nicht als einziger Marker zu empfehlen, um eine mögliche Nierenfunktionseinschränkung nicht zu übersehen. Daher wird ebenso die Reduktion der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) beobachtet, welche die reduzierte Clearance-Leistung der Niere widerspiegelt. Ihre Einschätzung gehört wie die Ermittlung einer möglichen Proteinurie zu den einfachen, aber wichtigen Tests auf chronische Niereninsuffizienz. Die frühzeitige Erkennung ist notwendig, um einem Fortschreiten des Nierenfunktionsverlustes vorzubeugen und Dialyse oder Nierentransplantation zu verhindern. Auch das Risiko für

kardiovaskuläre Erkrankungen ist bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit erhöht (Go et al. 2004). Durch die richtige Einstufung der Nierenfunktion des einzelnen Patienten kann ein adäquater klinischer Therapieplan erstellt und eingeleitet werden.

Die Glomeruläre Filtrationsrate ist abhängig von Blutfluss, Balance des Blutdruckes entlang der Kapillarwände sowie Wandbeschaffenheit und –permeabilität. Levey et al. (2003) beschrieben die geschätzte GFR (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) als den besten Parameter zur Ermittlung der Nierenfunktion. Durch die Abnahme der Muskelmasse im Alter muss trotz eingeschränkter Filtration der Niere nicht zwangsläufig ein Serumkreatinin-Anstieg zu verzeichnen sein. Daher wird die Bestimmung der eGFR bei älteren Patienten besonders wichtig, denn sie berücksichtigt auch das Alter. Mit Hilfe von verschiedenen Formeln kann sie errechnet werden. Eine der gebräuchlichsten Formeln ist die verkürzte MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease). Hier gehen die Serumkreatinin-Konzentration, das Alter, das Geschlecht und die ethnische Herkunft ein.

Verkürzte korrigierte MDRD-Formel (Kreatinin-Clearance) (Murthy et al. 2005):

$$\text{eGFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \cdot (S_{Cr}^{-1,154}) \cdot (\text{Alter}^{-0,203}) (\cdot 0,742 \text{ bei Frauen}) (\cdot 1,21 \text{ bei Pat. mit schwarzer Hautfarbe})$$

eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate

$S_{Cr}$ : Serumkreatinin in mg/dl

Alter: Alter in Jahren

Ein weiterer Parameter, der starken Einfluss auf vaskuläre Erkrankungen haben kann, ist das glykierte Hämoglobin – der HbA1c-Wert. Er entsteht durch konzentrationsgetriebene Bindung von Glukose an das Hämoglobin und spiegelt daher die Stoffwechseleinstellung, d.h. den Verlauf des Blutzuckers über die letzten acht bis zwölf Wochen wider. Damit stellt er einen besseren Testwert für die Ermittlung des Komplikationsrisikos als die Nüchtern-Glukose dar und sollte auch in der Diagnostik des Diabetes mellitus mit eingesetzt werden (Selvin et al. 2010). Eine gute Einstellung des HbA1c auf physiologische Bereiche (< 6 %) kann signifikant das Vorkommen von mikrovaskulären Komplikationen wie einer Niereninsuffizienz reduzieren, wie in der UKPDS-Studie beschrieben wurde (United Kingdom Prospective Diabetes Study, Stratton et al. 2000). Gleiches galt in der DCCT-Studie,

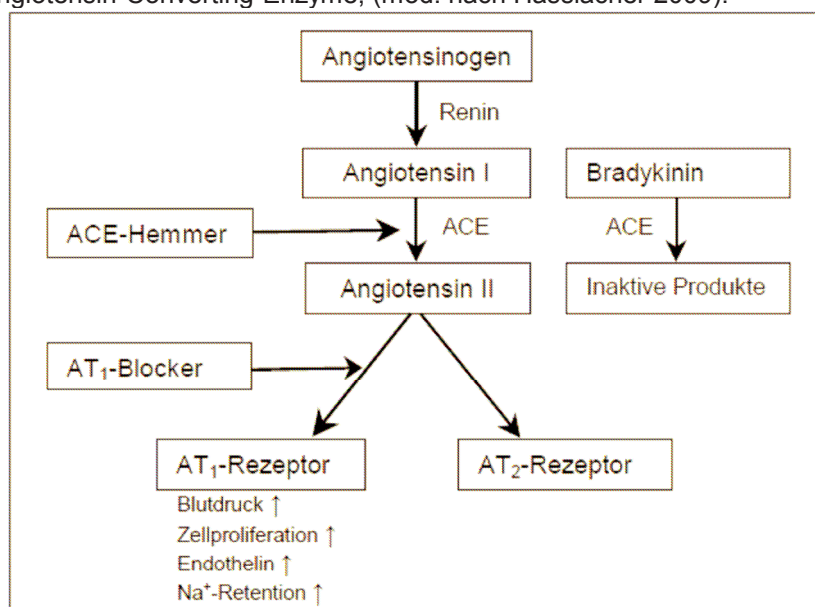
in der bei Patienten mit stabiler Blutzuckerkontrolle und intensivierter Insulintherapie ein deutlich reduziertes Auftreten und Fortschreiten unter anderem einer Nephropathie festgestellt wurde (Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993). Aufgrund verschiedener Blutkrankheiten, aber auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (veränderte Erythrozytenüberlebenszeit, möglicherweise Gabe von Erythropoetin), kann die Aussagekraft des HbA1c-Wertes eingeschränkt sein, sie wird jedoch als Verlaufsparemeter bei Diabetes empfohlen (Lippi und Targher 2010). Somit ist für statistische Analysen, die den HbA1c-Wert nicht als untersuchte Haupt-Variable angeben, ein passendes Matching angebracht. Wichtig für jeden Patienten mit Diabetes mellitus ist außerdem eine Kontrolle der Blutdruckeinstellung. Denn die arterielle Hypertonie spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle in der Entstehung und Progression der Komplikationen. Unter anderem gehört auch die hypertensive Nephropathie zu den fünf häufigsten Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz (Herold 2010). Die arterielle Hypertonie ist ein entscheidender Verursacher einer reduzierten GFR. Zudem machte die ADVANCE-Studie darauf aufmerksam, dass die Reduktion des systolischen Blutdrucks unter 140 mmHg das Auftreten von Komplikationen bei Typ-2 Diabetes deutlich verringern kann (Patel et al. 2007). Sie scheint sogar eine viel effektivere Auswirkung auf die Pathophysiologie der diabetischen Nephropathie als eine genaue Stoffwechseleinstellung zu haben (Adler et al. 2003).

Die Deutsche Hochdruckliga empfiehlt derzeit für Diabetespatienten oder Patienten mit anderweitig sehr hohem kardiovaskulärem Risiko besonders niedrige Blutdruck-Zielwerte von <130/80 mmHg (2008). Die Behandlung wird allerdings durch die Tatsache kompliziert, dass häufig nur der systolische Blutdruck mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich ansteigt, der diastolische dagegen eher abfällt. Die isolierte systolische Hypertonie ist daher die weitaus häufigste Hypertonieform im Alter (Chobanian 2007). Hier ist es somit wiederum wichtig, in statistischen Analysen das Matching auf systolische Blutdruckwerte zu beachten. Da ältere Menschen außerdem empfindlicher für Diuretika-induzierte Volumen- und Elektrolytstörungen sind (Fliser 2008), gilt es, die richtige Medikation für den Patienten zu finden.

Aktuelle Therapieempfehlungen für Diabetespatienten beinhalten vorzugsweise Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren (ACE-Hemmer) und Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor-Blocker (AT<sub>1</sub>-Blocker). Ihre Wirkmechanismen liegen in der Blockierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS, s. Abb. 2.1). Hierbei spielt das

Angiotensin-II die Schlüsselrolle. Das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE), welches durch ACE-Hemmer inhibiert wird, wandelt Angiotensin-I in Angiotensin-II um. AT<sub>1</sub>-Blocker greifen dagegen direkt am Typ-1-Rezeptor für Angiotensin-II an und blockieren diesen. Angiotensin-II ist ein starker Vasokonstriktor und führt so zu höherem Blutdruck. Hierdurch können die Endothelien der Glomeruli geschädigt werden. Außerdem vermittelt es den Aufbau der Gefäßwandmuskulatur und die Ausschüttung von Endothelin, was vermehrte Gerinnungsneigung und verringerte Fibrinolyse bewirkt (Lonn et al. 1994). Schließlich führt es noch mittels eines Aldosteron-Anstieges zu verstärkter Natrium- und Wasser-Retention und fördert die Entstehung von nierenschädigenden tubulointerstitiellen Fibrosen und Entzündungen (Brewster und Perazella 2004). Durch die Hemmung all dieser Effekte durch einen ACE-Hemmer oder einen AT<sub>1</sub>-Blocker lässt sich also nicht nur ihr blutdrucksenkender sondern gleichzeitig auch ihr nephroprotektiver Effekt erklären. Sie verzögern die Progression eines Nierenversagens besser als andere Antihypertensiva (Wehling 2005).

Abb. 2.1 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), Hemmung durch ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker, ACE Angiotensin-Converting-Enzyme, (mod. nach Hasslacher 2009).



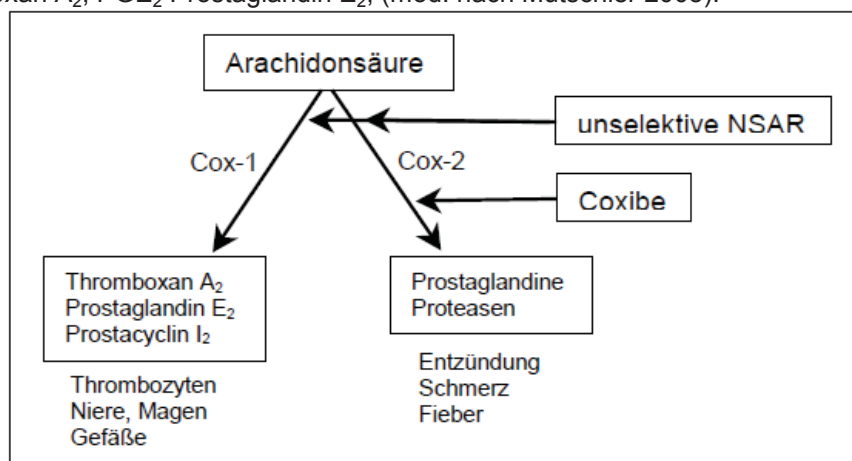
Die zusätzliche Hemmung des Bradykinin-Abbaus durch einen ACE-Hemmer macht eine noch stärkere blutdrucksenkende Wirkung dieser wahrscheinlich, da Bradykinin direkt und über verschiedene andere Stoffe eine Vasodilatation vermittelt. Jedoch wird durch das Medikament die Produktion von Angiotensin-II nicht komplett unterbunden, was wiederum dem direkten AT<sub>1</sub>-Rezeptorblocker mehr Effektivität

zusprechen könnte. Im Direktvergleich der nephroprotektiven Wirkung scheinen beide Medikamente ähnliche Ergebnisse aufzuweisen und keines überlegen zu sein (Barnett et al. 2004).

Ist die Nierenfunktion oder die Herzleitung bereits eingeschränkt, oder besteht eine Hypovolämie, wie es bei älteren Patienten nicht selten vorkommt, kann die Gabe eines ACE-Hemmers allerdings auch von Nachteil sein (Adhiyaman et al. 2001). Dies wird durch den mittels Vasodilatation verringerten Filtrationsdruck im Glomerulum ausgelöst, welcher zu verringerter GFR führt. Initial kann hierdurch das Serumkreatinin ansteigen, bleibt dann aber meist konstant. In Kombination mit potentiell nephrotoxischen Substanzen wie Non-Steroidalen Antirheumatika (NSAR) kann die Wirkung der antihypertensiven Therapie abgeschwächt werden bzw. diese GFR-Senkung noch verstärkt werden (Wehling 2005). Auch bei intrarenalen oder extrarenalen Gefäßverengungen kann die GFR vom Angiotensin-II abhängen, eine RAAS-Hemmung führt dann zum akuten Nierenversagen.

Non-Steroidale Antirheumatika sind Pharmaka unterschiedlicher chemischer Struktur, deren gemeinsames Wirkprinzip die Hemmung der Cyclooxygenase im Prostaglandinstoffwechsel ist. Sie verhindern auf diese Weise die Produktion von Prostaglandinen und sind damit analgetisch und antiphlogistisch wirksam (Wehling 2005) (s. Abb. 2.2). Jedoch bewirken sie so auch einen Abfall des arteriellen glomerulären Blutflusses, d.h. auch eine GFR-Senkung. Regelmäßige Einnahmen von NSAR finden sich aufgrund von beispielsweise arthrotischen Erkrankungen dennoch insbesondere bei älteren Patienten, welche außerdem empfindlicher auf nephrotoxische Substanzen reagieren (Fliser 2008).

Abb. 2.2 Prostaglandinbiosynthese, Hemmung durch NSAR, Cox Cyclooxygenase, PGI<sub>2</sub> Prostacyclin, Tx<sub>A2</sub> Thromboxan A<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> Prostaglandin E<sub>2</sub>, (mod. nach Mutschler 2005).



Auf die mögliche nephrotoxische Wirkung von NSAR wurde in vielen Studien hingewiesen. In mehreren Tiermodellen ließen sich bei NSAR-Gabe Papillarnekrasen in der Niere darstellen, deren Pathogenese am ehesten durch die Hemmung von Prostaglandinen und glomerulärem Blutfluss bedingt war, möglicherweise jedoch auch durch direkte Zellschädigung oder Bildung von freien Radikalen (Sabatini 1996). Auch ihre Bedeutung in der Pathogenese der diabetischen Nephropathie im Menschen wird seit langem diskutiert. John und Herzenberg (2009) sowie Pannu und Nadim (2008) beschrieben, dass entweder – dosisabhängig – die direkte zelluläre Toxizität oder eine Beeinträchtigung des Blutflusses für die Schäden am Tubularepithel verantwortlich sein könnten. Die Einnahme mehrerer Medikamente, das Patientenalter, Volumenmangel oder vorbestehende Nierenerkrankung erhöhen die Wahrscheinlichkeit für Analgetika-induzierte Nierenerkrankungen wie die Minimal-changes-disease, Fokal-segmentale Glomerulosklerose, interstitielle Nephritis oder akute Tubulärnekrose (John und Herzenberg 2009). Die Wirkung der NSAR auf die Nierenfunktion scheint nicht nur von Dosis und Dauer der Einnahme abhängig zu sein, sondern auch vom Wirkstoff selbst: Indometacin wurde als das am ehesten, ASS als das am wenigsten beeinträchtigende Analgetikum beschrieben (Whelton 1999). Coxibe wiederum sind selektive Hemmer der Cyclooxygenase-2 (Cox-2). Durch bleibende Aktivität der Cyclooxygenase-1 bewirken sie eine geringere Reduktion der Prostaglandine in der Niere. Ob man sich hierdurch eine günstigere Beeinflussung der Nierenleistung erhoffen kann, ist noch nicht klar. Allerdings zeigten erste Fallberichte, dass selektive Cox-2-Hemmer auch die Nierenfunktion reduzieren können (Wolf et al. 2000).

Insgesamt gibt es unterschiedliche Ansichten, ob NSAR die Entwicklung und Progression einer Nierenfunktionseinschränkung beeinflussen können. Sandler et al. (1991) berichteten hierzu von erhöhten Odds Ratios für chronische Niereninsuffizienz bei täglichem Gebrauch der Medikamente, allerdings vorwiegend für Männer im Alter von über 65 Jahren oder für Hochrisikopatienten. Auch in der Fall-Kontroll-Studie von Henry et al. (1997) wurden bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung und Einnahme von NSAR höhere Odds Ratios für Niereninsuffizienz beobachtet.

Die meisten Veröffentlichungen über renale Auswirkungen von NSAR beziehen sich auf einzelne Medikamente. Zu den am häufigsten untersuchten NSAR gehört Acetylsalicylsäure. Weitere Vertreter der Gruppe sind seltener im täglichen Gebrauch und daher auch seltener Studien erfasst. Zu einigen NSAR-Untergruppen lassen sich

bisher nur vereinzelt oder gar nicht Arbeiten finden. Des Weiteren sind prospektive Studien aufgrund der vermuteten Nephrotoxizität und anderer Nebenwirkungen rar. Sie beinhalten meist geringe Patientenzahlen oder sind auf Einzeldosen oder äußerst kurze Einnahme begrenzt. Daher können nur unzulängliche kausale Zusammenhänge zwischen Medikament und Nierenleistung vermutet werden.

Bekanntermaßen ist sowohl die frühzeitige Erkennung eines Diabetes mellitus als auch die eingeleitete Therapie von Bedeutung. Besonders die optimale Stoffwechselkontrolle und eine intensiviert Hypertoniebehandlung spielen eine vorrangige Rolle. Nur so kann wirksam präventiv gegen das Auftreten oder die Progredienz von Komplikationen vorgegangen werden. Um Multimorbidität verhindern zu können und die Lebensqualität in möglichst hohem Maße erhalten zu können, ist jedoch das Identifizieren derjenigen Medikamente wichtig, die einen vermeidbaren Risikofaktor darstellen oder aber von Nutzen sein können.

### 3 Fragestellung

Mit zunehmender Prävalenz des Diabetes mellitus steigen auch die Zahlen an Spätfolgen wie der diabetischen Nephropathie.

Eine Behandlung mit nephroprotektiven Medikamenten und das Vermeiden von nephrotoxischen Substanzen hat daher eine hohe Bedeutung.

Ziel dieser Arbeit war die Erfassung des Einflusses von folgenden Medikamenten auf die Nierenfunktion bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus: Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren (ACE-Hemmer), Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor-Blocker (AT<sub>1</sub>-Blocker) und Non-Steroidale Antirheumatika (NSAR).

Die NSAR wurden unterteilt in folgende Untergruppen:

Salicylsäure-Derivate (Salicylate, Acetylsalicylsäure)

Propionsäure-Derivate (z.B. Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen)

Essigsäure-Derivate (z.B. Diclofenac, Indometacin)

Oxicame (z.B. Piroxicam)

Coxibe (z.B. Celecoxib)

Anilin-Derivate (Acetaminophen)

Pyrazolon-Derivate (z.B. Metamizol, Phenazon, Phenylbutazon)

Die Progredienz einer diabetischen Nephropathie ist gekennzeichnet durch einen Anstieg der Albuminurie, einen Anstieg des Serumkreatinins und eine verminderte Glomeruläre Filtrationsrate der Niere. Anhand einer retrospektiven Analyse dieser Parameter sollten daher folgende Fragen beantwortet werden:

- Kann bei bestehendem Diabetes mellitus eine nephroprotektive Komponente durch Gabe eines ACE-Hemmers oder eines AT<sub>1</sub>-Blockers bestätigt werden?
- Bestehen direkte Unterschiede zwischen ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Blocker und ihrer Kombination bezüglich des Effektes auf die Nierenfunktion von Diabetespatienten?
- Wie wirkt sich die Gabe von NSAR über mindestens drei Monate auf die Nierenfunktion von Diabetespatienten aus?



## 4 Material und Methodik

### 4.1 Auswahl der Daten

Grundlage dieser retrospektiven Untersuchung waren zwei Kollektive aus Patientendaten, die mittels einer Analyse der Datenbank der Klinik für Innere Medizin III des UKJ erstellt wurden. Dabei handelte es sich um Patienten, die dort im Zeitraum von 01/90 bis 01/10 in ambulanter oder stationärer Behandlung gewesen waren.

Zu den Einschlusskriterien gehörte:

- Diabetes mellitus Typ 1 oder 2
- Therapie durch Diät, Einsatz oraler Medikation oder Insulin
- Beobachtungszeitraum mindestens zwölf Monate
- Mindestens drei Kontrollen im Abstand von je mindestens einem Monat
- Für die Medikamentengruppe: Einnahme von Medikamenten der Gruppen NSAR, ACE-Hemmer und/oder AT<sub>1</sub>-Blocker über mindestens drei Monate
- Für die Kontrollgruppe: keine Einnahme von Medikamenten der Gruppen NSAR, ACE-Hemmer und/oder AT<sub>1</sub>-Blocker

Aufgrund einer möglichen Beeinflussung der Nierenfunktion wurden folgende Ausschlusskriterien erstellt:

- Einnahme von Ciclosporin oder Zytostatika während des Beobachtungszeitraumes
- Eintragungen in den Patientendaten über „multiple nicht näher bezeichnete Chemotherapien“
- Nierentransplantation, totale oder partielle Nephrektomie während des Beobachtungszeitraumes
- Dialyse
- Akutes Nierenversagen

## 4.2 Kollektive

Aus der erstellten Datenauswahl wurde ein Kollektiv mit Patienten ermittelt, welche NSAR, ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Blocker oder Kombinationen daraus eingenommen hatten (Medikamentengruppe, Gruppe 1). Das zweite Kollektiv diente als Kontrollgruppe (Gruppe 2), in welcher die Patienten keine dieser Medikamente erhalten hatten.

Dabei wurden der Datenbank folgende Parameter entnommen und in Dateien exportiert, welche einer Bearbeitung mit Hilfe von Excel zugänglich waren:

- Patienten-ID (individuelle Identifikationsnummer)
- Geschlecht (männlich m/weiblich w)
- Diabetestyp (Typ 1/Typ 2)
- Besuchsdatum
- Alter bei jeweiligem Besuch (Angabe in Jahren)
- Körpergewicht bei jeweiligem Besuch (Angabe in kg)
- systolischer und diastolischer Blutdruck bei Messung während des jeweiligen Besuchs (Angaben in mmHg)
- HbA1c-Wert (Angabe in %, therapeutischer Zielwert <6,5 %)
- Albuminurie (Angabe in mg/l)
- Kreatinin im Serum (Angabe in  $\mu\text{mol/l}$ , Referenzbereich für Männer <100  $\mu\text{mol/l}$ , für Frauen <80  $\mu\text{mol/l}$ )
- eingenommene Medikamente (verschlüsselt nach der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen-Klassifikation (ATC) für Arzneimittel-Wirkstoffe des Deutschen Institutes für Medizinische Dokumentation und Information (2009))

Zur weiteren Auswertung wurde den Kollektiven eine Gruppe zugewiesen – Gruppe 1 für Patienten mit dokumentierter Medikamenteneinnahme, Gruppe 2 für das Kontrollkollektiv. Zudem erhielt jeder Patient eine neue Nummer, um die Anonymisierung der Daten zu gewährleisten. Mittels Syntax sowie manuell konnten anhand der o.g. Ein- und Ausschlusskriterien die extrahierten Daten kontrolliert und aussortiert werden. Fehlten für die wesentlichen Analysen notwendige Daten, wurden diese nach Möglichkeit in der Datenbank der Klinik ausfindig gemacht und nachgetragen oder die Daten des jeweiligen Patienten wurden aus dem Kollektiv gelöscht.

Bei Fehlen von Einträgen der Medikation wurde für offensichtliche Auslassungen in Einzelfällen der entsprechende Nachtrag gemacht.

Um möglichst Patienten mit gleichen Medikamenteneinträgen miteinander vergleichen zu können, wurden Datensätze manuell ausgewählt und kombiniert. Diese einzelnen Zusammenstellungen wurden computergestützt mit Hilfe der Software SPSS Statistics Version 17.0.0 für Windows umstrukturiert und statistisch analysiert.

### **4.3 Statistische Auswertung, Darstellung der Befunde**

Ausgewertet wurden jeweils der erste (Baseline) und der letzte (Follow-Up) vollständige Datensatz mit dokumentierten Medikamentenangaben.

Zur Analyse wurde ein Matching erstellt, das Patienten mit folgenden ähnlichen Charakteristika aus beiden Gruppen ermitteln sollte:

- errechnete Einnahme-/Beobachtungsdauer zwischen Baseline und Follow-Up
- mittleres Alter, errechnet aus den Altersangaben bei Baseline und Follow-Up
- mittlerer systolischer Blutdruck während der Besuche, errechnet aus den Werten bei Baseline und Follow-Up
- mittlerer HbA1c-Wert, errechnet aus den Werten bei Baseline und Follow-Up

Pro zu untersuchendem Datensatz aus der Medikamentengruppe (Gruppe 1) wurden von den als passend ermittelten Datensätzen der Kontrollgruppe (Gruppe 2) maximal 4 Sätze der Auswertung zugeführt. Häufig wurden deutlich mehr passende Kontrollen gefunden. In diesen Fällen fand eine Auswahl der maximal 4 Sätze per Zufallsstichprobe statt.

Als zu untersuchende Variablen wurden folgende gewählt:

- Albuminurie (Angabe in mg/l)
- Serumkreatinin (Angabe in  $\mu\text{mol/l}$ )
- Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR, Angabe in  $\text{ml/min/1,73m}^2$ )

Die Untersuchung der Albuminurie und des Serumkreatinins erfolgte als absolute Differenz zwischen Baseline und Follow-Up, und für das Serumkreatinin zusätzlich als Differenz im Verhältnis zum Baseline-Wert (prozentuale Differenz). Die geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate wurde nach der verkürzten MDRD-Formel berechnet (s. Kapitel 1.2) und als absolute und prozentuale Differenz zwischen Baseline und Follow-Up angegeben.

Alle fünf berechneten Variablen wurden mittels SPSS jeweils zunächst auf Normalverteilung geprüft. Damit konnte die nötige Voraussetzung für eine Analyse der Mittelwerte durch den T-Test gesichert werden. Bei größeren Stichproben dagegen wurde aufgrund des zentralen Grenzwertsatzes direkt zum T-Test übergegangen (Gabler Verlag Wirtschaftslexikon). Zudem wurde dem T-Test automatisch der Levene-Test vorgeschaltet, um die Varianzgleichheit der Stichproben zu analysieren. War dieser Test signifikant, d.h. lag Varianzungleichheit vor, wies der T-Test automatisch eine Korrektur zum Welch-Test aus. Als Ergebnis wurden beim T-Test grundsätzlich die Fallzahl (n), die Mittelwerte der beiden Gruppen, die dazugehörigen Standardabweichungen sowie die Signifikanz (zweiseitig, p) angegeben.

Ließ sich bei kleinen Stichproben bei der ersten Testung keine Normalverteilung verzeichnen, wurde statt des Mittelwertvergleichs der Mann-Whitney-U-Test angewandt sowie ergänzend die Mediane ermittelt. Hierbei wurden zur Darstellung der Ergebnisse die Fallzahl (n), der mittlere Rang der beiden Gruppen, die exakte Signifikanz (zweiseitig, p) und der Median angegeben.

Unterschiede mit einer zweiseitigen Signifikanz von  $p < 0,05$  wurden als statistisch signifikant erachtet.

Zur Beschreibung der demographischen Charakteristika der Studienpopulation wurden Methoden der deskriptiven Statistik verwendet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Charakteristika der Studienpopulation

Tab. 5.1.1: Charakterisierung der Patienten aus Gruppe 1 (n = 1659), Lebensalter: Mittelwert (Mw) in Jahren  $\pm$  Standardabweichung und Median (Med) in Jahren, systolischer Blutdruck RRsyst: Mittelwert in mmHg  $\pm$  Standardabweichung, Glykiertes Hämoglobin HbA1c: Mittelwert in %  $\pm$  Standardabweichung, Einnahmezeitraum Beob-Zeit: Mittelwert in Tagen (in Klammern Min.-Max.), Salicylsäure-Derivate: ASS, Propionsäure-Derivate: Propionsäure, Essigsäure-Derivate: Essigsäure, Anilin-Derivate: Aniline, Pyrazolon-Derivate: Pyrazolone.

5.1.1		Männer	Frauen	Alle
n		908 (54,7%)	751 (45,3%)	1659 (100%)
Lebensalter	Mw	62,71 $\pm$ 11,12	66,34 $\pm$ 10,55	64,35 $\pm$ 11,01
	Med	64,58	67,52	65,81
Diabetestyp	1	14,6%	15,4%	15,0%
	2	85,4%	84,6%	85,0%
RRsyst		146,80 $\pm$ 18,11	146,45 $\pm$ 17,77	146,64 $\pm$ 17,95
HbA1c		7,76 $\pm$ 1,16	7,85 $\pm$ 1,08	7,80 $\pm$ 1,12
Beob-Zeit		932,24 (90-5764)	994,25 (98-6310)	960,31 (90-6310)
ACE-Hemmer		68,1%	61,7%	65,2%
AT <sub>1</sub> -Blocker		28,6%	32,0%	30,1%
ASS		39,1%	37,5%	38,4%
Propionsäure		1,5%	2,8%	2,1%
Essigsäure		3,7%	4,7%	4,2%
Oxicame		0,0%	0,4%	0,2%
Coxibe		1,2%	0,7%	1,0%
Aniline		0,2%	0,3%	0,2%
Pyrazolone		0,0%	0,4%	0,2%

Tab. 5.1.2: Charakterisierung der Patienten aus Gruppe 2 (n = 2700), Lebensalter: Mittelwert (Mw) in Jahren  $\pm$  Standardabweichung und Median (Med) in Jahren, systolischer Blutdruck RRsyst: Mittelwert in mmHg  $\pm$  Standardabweichung, Glykiertes Hämoglobin HbA1c: Mittelwert in %  $\pm$  Standardabweichung, Beobachtungszeitraum Beob-Zeit: Mittelwert in Tagen (in Klammern Min.-Max.).

5.1.2		Männer	Frauen	Alle
n		1359 (50,3%)	1341 (49,7%)	2700 (100%)
Lebensalter	Mw	58,60 $\pm$ 12,53	63,99 $\pm$ 13,11	61,28 $\pm$ 13,10
	Med	60,73	66,77	63,16
Diabetestyp	1	23,0%	16,9%	20,0%
	2	77,0%	83,1%	80,0%
RRsyst		146,45 $\pm$ 16,80	147,58 $\pm$ 17,79	147,01 $\pm$ 17,31
HbA1c		8,08 $\pm$ 1,36	8,33 $\pm$ 1,38	8,21 $\pm$ 1,38
Beob-Zeit		1609,45 (112-7401)	1631,04 (92-7398)	1620,18 (92-7401)

### **5.1.1 Geschlecht und Alter**

#### **Gruppe 1**

Aus dem ursprünglich erstellten ersten Kollektiv wurden die Daten von 751 Frauen und 908 Männern ausgewertet. Das mittlere Lebensalter betrug  $64,35 \pm 11,01$  Jahre. Die Frauen hatten ein mittleres Alter von  $66,34 \pm 10,55$  Jahren, die Männer hatten ein mittleres Alter von  $62,71 \pm 11,12$  Jahren. Der Median des Alters lag dabei für Frauen bei 67,52 Jahren, für Männer bei 64,58 Jahren.

#### **Gruppe 2**

Aus dem ursprünglich erstellten zweiten Kollektiv wurden die Daten von 1341 Frauen und 1359 Männern ausgewertet. Das mittlere Lebensalter betrug  $61,28 \pm 13,10$  Jahre. Die Frauen hatten ein mittleres Alter von  $63,99 \pm 13,11$  Jahren, die Männer hatten ein mittleres Alter von  $58,60 \pm 12,53$  Jahren. Der Median des Alters lag dabei für Frauen bei 66,77 Jahren, für Männer bei 60,73 Jahren.

### **5.1.2 Diabetestyp**

#### **Gruppe 1**

Diabetestyp 1 lag bei 15,0 % aller Patienten der ersten Gruppe vor, Diabetestyp 2 lag bei 85,0 % vor. Die Frauen wiesen zu 15,4 % Diabetestyp 1 und zu 84,6 % Diabetestyp 2 auf. Die Männer wiesen zu 14,6 % Diabetestyp 1 und zu 85,4 % Diabetestyp 2 auf.

#### **Gruppe 2**

Diabetestyp 1 lag bei 20,0 % aller Patienten der zweiten Gruppe vor, Diabetestyp 2 lag bei 80,0 % vor. Die Frauen wiesen zu 16,9 % Diabetestyp 1 und zu 83,1 % Diabetestyp 2 auf. Die Männer wiesen zu 23,0 % Diabetestyp 1 und zu 77,0 % Diabetestyp 2 auf.

### **5.1.3 Systolischer Blutdruck**

#### **Gruppe 1**

Während des Besuchs hatten die Patienten der ersten Gruppe einen mittleren systolischen Blutdruck von  $146,64 \pm 17,95$  mmHg. Dabei lag der mittlere systolische Blutdruck der Frauen bei  $146,45 \pm 17,77$  mmHg, bei den Männern bei  $146,80 \pm 18,11$  mmHg.

## **Gruppe 2**

Während des Besuchs hatten die Patienten der zweiten Gruppe einen mittleren systolischen Blutdruck von  $147,01 \pm 17,31$  mmHg. Dabei lag der mittlere systolische Blutdruck der Frauen bei  $147,58 \pm 17,79$  mmHg, bei den Männern bei  $146,45 \pm 16,80$  mmHg.

### **5.1.4 Glykiertes Hämoglobin (HbA1c)**

#### **Gruppe 1**

Der Mittelwert des HbA1c aller Patienten aus Gruppe 1 lag bei  $7,80 \pm 1,12$  %. Die Frauen hatten einen mittleren HbA1c-Wert von  $7,85 \pm 1,08$  %, die Männer hatten einen mittleren HbA1c-Wert von  $7,76 \pm 1,16$  %.

#### **Gruppe 2**

Der Mittelwert des HbA1c aller Patienten aus Gruppe 2 lag bei  $8,21 \pm 1,38$  %. Die Frauen hatten einen mittleren HbA1c-Wert von  $8,33 \pm 1,38$  %, die Männer hatten einen mittleren HbA1c-Wert von  $8,08 \pm 1,36$  %.

### **5.1.5 Einnahme-/Beobachtungszeitraum**

#### **Gruppe 1**

Die mittlere Dauer der dokumentierten Medikamenten-Einnahme in Gruppe 1 betrug 960,31 Tage. Dabei zeigte sich bei den Frauen eine mittlere Dauer von 994,25 Tagen, bei den Männern eine mittlere Dauer von 932,24 Tagen.

#### **Gruppe 2**

Der mittlere Beobachtungszeitraum in Gruppe 2 betrug 1620,18 Tage. Die Frauen hatten einen mittleren Zeitraum von 1631,04 Tagen, die Männer einen mittleren Zeitraum von 1609,45 Tagen.

### **5.1.6 Medikamente (Gruppe 1)**

#### **ACE-Hemmer**

Unter allen Patienten mit dokumentierter Medikamenten-Einnahme (Gruppe 1) zeigte sich die Einnahme eines ACE-Hemmers in 65,2 % der Fälle. Bei den Frauen waren dies 61,7 %, bei den Männern 68,1 %.

#### **AT<sub>1</sub>-Blocker**

Ein AT<sub>1</sub>-Blocker wurde in 30,1 % der Fälle eingenommen. Von den Frauen der Gruppe 1 waren dies 32,0 %, von den Männern 28,6 %.

**Salicylsäure-Derivate**

38,4 % der Patienten aus der Medikamentengruppe nahmen ein Salicylsäure-Derivat ein. Der Anteil der Frauen betrug 37,5 %, der Anteil der Männer betrug 39,1 %.

**Propionsäure-Derivate**

Unter den Patienten der Gruppe 1 fanden sich 2,1 % mit einer dokumentierten Einnahme von Propionsäure-Derivaten. Unter den Frauen waren dabei 2,8 %, unter den Männern 1,5 %.

**Essigsäure-Derivate**

Der Anteil von Einträgen für Essigsäure-Derivate betrug unter allen Patienten mit Medikation 4,2 %. Dabei zeigte sich ein Anteil von 4,7 % für die Frauen sowie ein Anteil von 3,7 % für die Männer.

**Oxicame**

0,2 % der ausgewählten Datensätze wiesen die Einnahme eines Derivates aus der Gruppe der Oxicame auf. Während sich hierbei unter den Frauen 0,4 % fanden, war unter den Männern keine Einnahme zu finden.

**Coxibe**

Insgesamt 1,0 % der medikamentös therapierten Patienten nahmen ein Coxib ein. Dies waren bei den Frauen 0,7 %, bei den Männern 1,2 %.

**Anilin-Derivate**

Unter den Patienten der Gruppe 1 zeigte sich die Einnahme eines Anilin-Derivates in 0,2 % der Fälle. Bei den Frauen waren dies 0,3 %, bei den Männern 0,2 %.

**Pyrazolon-Derivate**

Ebenso zeigte sich in der Medikamentengruppe die Einnahme eines Pyrazolon-Derivates in 0,2 % der Fälle. Unter den Frauen waren dabei 0,4 %, unter den Männern waren keine Einträge zu finden.



## 5.2 Nierenfunktion

Auswertungen von Unterschieden zwischen Patientengruppen, welche in einer Gruppe weniger als drei Patienten aufwiesen, wurden aufgrund der geringen Aussagekraft nicht angegeben. Dadurch finden sich im Ergebnisteil keine Aussagen für den Fall einer Einnahme von Oxicamen oder Pyrazolon-Derivaten.

### 5.2.1 ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker

#### 5.2.1.1 ACE-Hemmer

Tab. 5.2.1.1.1 Albuminurie-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.1.1.1	n	Mittelwert (mg/l)	Standardabweichung (mg/l)	p
Gruppe 1	523	7,49	221,40	0,991
Gruppe 2	679	7,69	389,80	

Tab. 5.2.1.1.2 Serumkreatinin-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.1.1.2	n	Mittelwert ( $\mu\text{mol/l}$ )	Standardabweichung ( $\mu\text{mol/l}$ )	p
Gruppe 1	611	7,58	51,51	0,004
Gruppe 2	641	17,12	64,58	

Tab. 5.2.1.1.3 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.1.1.3	n	Mittelwert (%)	Standardabweichung (%)	p
Gruppe 1	611	11,47	60,91	0,000
Gruppe 2	641	30,44	85,85	

Tab. 5.2.1.1.4 eGFR-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.1.1.4	n	Mittelwert (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Standardabweichung (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	p
Gruppe 1	611	-4,45	18,11	0,000
Gruppe 2	641	-16,08	38,76	

Tab. 5.2.1.1.5 Prozentuale eGFR-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.1.1.5	n	Mittelwert (%)	Standardabweichung (%)	p
Gruppe 1	611	-2,80	34,88	0,007
Gruppe 2	641	-8,99	45,98	

Der Vergleich der Albuminurie-Differenz zwischen den Patienten mit (Gruppe 1) und ohne (Gruppe 2) Einnahme eines ACE-Hemmers zeigte keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,991$ ; T-Test). Die Standardabweichungen waren in beiden Gruppen allerdings enorm hoch.

Die statistische Analyse der Mittelwerte für absolute und prozentuale Serumkreatinin-Differenz hingegen zeigte, dass Gruppe 2 jeweils eine signifikant größere positive

absolute und prozentuale Differenz des Serumkreatinins zwischen Baseline und Follow-Up hatte ( $p=0,004$  und  $p<0,001$ ; T-Tests). Ebenso waren die Mittelwerte für absolute und prozentuale eGFR-Differenz für Gruppe 2 signifikant stärker negativ ( $p<0,001$  und  $p=0,007$ ; T-Tests). Jedoch wies Gruppe 2 dabei auch in allen Analysen größere Standardabweichungen auf.

### 5.2.1.2 AT<sub>1</sub>-Blocker

Tab. 5.2.1.2.1 Albuminurie-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p<0,05$

5.2.1.2.1	n	Mittelwert (mg/l)	Standardabweichung (mg/l)	p
Gruppe 1	231	27,99	391,17	0,477
Gruppe 2	408	4,47	406,86	

Tab. 5.2.1.2.2 Serumkreatinin-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p<0,05$

5.2.1.2.2	n	Mittelwert ( $\mu\text{mol/l}$ )	Standardabweichung ( $\mu\text{mol/l}$ )	p
Gruppe 1	261	9,37	30,42	0,014
Gruppe 2	411	18,94	68,92	

Tab. 5.2.1.2.3 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p<0,05$

5.2.1.2.3	n	Mittelwert (%)	Standardabweichung (%)	p
Gruppe 1	261	12,48	34,96	0,000
Gruppe 2	411	31,59	96,29	

Tab. 5.2.1.2.4 eGFR-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p<0,05$

5.2.1.2.4	n	Mittelwert (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Standardabweichung (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	p
Gruppe 1	261	-6,49	16,59	0,000
Gruppe 2	411	-14,76	35,88	

Tab. 5.2.1.1.5 Prozentuale eGFR-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p<0,05$

5.2.1.2.5	n	Mittelwert (%)	Standardabweichung (%)	p
Gruppe 1	261	-6,81	24,04	0,322
Gruppe 2	411	-9,39	43,35	

Die Mittelwerte der Albuminurie-Differenz waren zwischen Patienten mit und ohne AT<sub>1</sub>-Blocker-Einnahme nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,477$ ; T-Test).

Der Mittelwertvergleich für absolute und prozentuale Serumkreatinin-Differenz ergab dagegen signifikant höhere Differenzen für die Kontrollgruppe ( $p=0,014$  und  $p<0,001$ ; T-Tests). Die Standardabweichungen waren dabei jedoch ebenso in Gruppe 2 größer. Auch in der Untersuchung der absoluten eGFR-Differenz zeigte sich eine Signifikanz ( $p<0,001$ ; T-Test) mit deutlich negativerem Mittelwert für die Kontrollgruppe. Dennoch waren die Unterschiede unter den prozentualen eGFR-Differenzen nicht signifikant ( $p=0,322$ ; T-Test).

### 5.2.1.3 ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker in Kombination

Tab. 5.2.1.3.1 Albuminurie-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.1.3.1	n	Mittelwert (mg/l)	Standardabweichung (mg/l)	p
Gruppe 1	50	76,10	899,45	0,552
Gruppe 2	146	-2,55	406,08	

Tab. 5.2.1.3.2 Serumkreatinin-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.1.3.2	n	Mittelwert ( $\mu\text{mol/l}$ )	Standardabweichung ( $\mu\text{mol/l}$ )	p
Gruppe 1	57	13,93	61,78	0,981
Gruppe 2	161	14,15	59,17	

Tab. 5.2.1.3.3 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.1.3.3	n	Mittelwert (%)	Standardabweichung (%)	p
Gruppe 1	57	10,31	34,61	0,381
Gruppe 2	161	18,47	66,96	

Tab. 5.2.1.3.4 eGFR-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.1.3.4	n	Mittelwert (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Standardabweichung (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	p
Gruppe 1	57	-1,23	21,69	0,209
Gruppe 2	161	-6,07	25,92	

Tab. 5.2.1.3.5 Prozentuale eGFR-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.1.3.5	n	Mittelwert (%)	Standardabweichung (%)	p
Gruppe 1	57	1,02	62,83	0,481
Gruppe 2	161	-3,98	38,28	

In der Analyse der Mittelwerte der Albuminurie-Differenz waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Einnahme der Kombination aus ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker zu verzeichnen ( $p=0,552$ ; T-Test).

Auch bei Auswertung der absoluten und prozentualen Serumkreatinin-Differenz war keine signifikante Abgrenzung zwischen den beiden Gruppen möglich ( $p=0,987$  und  $p=0,381$ ; T-Tests). Gleichmaßen ergaben sich keine Signifikanzen zwischen den Gruppen bezüglich Vergleich der Mittelwerte für absolute und prozentuale eGFR-Differenzen ( $p=0,209$  und  $p=0,481$ ; T-Tests).

### 5.2.1.4 ACE-Hemmer gegenüber AT<sub>1</sub>-Blocker

Tab. 5.2.1.4.1 Serumkreatinin-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.1.4.1	n	Mittelwert ( $\mu\text{mol/l}$ )	Standardabweichung ( $\mu\text{mol/l}$ )	p
ACE-Hemmer	549	8,12	52,80	0,721
AT <sub>1</sub> -Blocker	261	9,37	30,42	

Tab. 5.2.1.4.2 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.1.4.2	n	Mittelwert (%)	Standardabweichung (%)	p
ACE-Hemmer	549	12,14	63,21	0,935
AT <sub>1</sub> -Blocker	261	12,48	34,96	

Tab. 5.2.1.4.3 eGFR-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.1.4.3	n	Mittelwert ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ )	Standardabweichung ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ )	p
ACE-Hemmer	549	-4,95	17,80	0,242
AT <sub>1</sub> -Blocker	261	-6,49	16,59	

Tab. 5.2.1.4.4 Prozentuale eGFR-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.1.4.4	n	Mittelwert (%)	Standardabweichung (%)	p
ACE-Hemmer	549	-3,47	34,61	0,160
AT <sub>1</sub> -Blocker	261	-6,81	24,04	

Zwischen Patienten mit Einnahme eines ACE-Hemmers und Patienten mit Einnahme eines AT<sub>1</sub>-Blockers zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der absoluten und prozentualen Serumkreatinin-Differenz ( $p=0,721$  und  $p=0,935$ ; T-Tests). Die Mittelwerte lagen jeweils in ähnlichen Bereichen.

Im Vergleich der absoluten und prozentualen eGFR-Differenz waren die Mittelwerte in der Gruppe der AT<sub>1</sub>-Blocker stärker negativ als diejenigen der ACE-Hemmer-Gruppe. Allerdings waren auch hier keine signifikanten Unterschiede festzuhalten ( $p=0,242$  und  $p=0,160$ ; T-Tests).

## 5.2.2 Salicylsäure-Derivate und Kombinationen

### 5.2.2.1 Salicylsäure-Derivate

Tab. 5.2.2.1.1 Albuminurie-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.2.1.1	n	Mittelwert (mg/l)	Standardabweichung (mg/l)	p
Gruppe 1	106	11,77	197,17	0,603
Gruppe 2	286	-9,49	403,17	

Tab. 5.2.2.1.2 Serumkreatinin-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.2.1.2	n	Mittelwert ( $\mu\text{mol/l}$ )	Standardabweichung ( $\mu\text{mol/l}$ )	p
Gruppe 1	129	-4,47	70,42	0,000
Gruppe 2	304	24,38	79,22	

Tab. 5.2.2.1.3 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.2.1.3	n	Mittelwert (%)	Standardabweichung (%)	p
Gruppe 1	129	10,21	47,29	0,000
Gruppe 2	304	37,46	110,24	

Tab. 5.2.2.1.4 eGFR-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.2.1.4	n	Mittelwert (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Standardabweichung (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	p
Gruppe 1	129	-3,37	24,85	0,000
Gruppe 2	304	-16,29	37,79	

Tab. 5.2.2.1.5 Prozentuale eGFR-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.2.1.5	n	Mittelwert (%)	Standardabweichung (%)	p
Gruppe 1	129	15,81	119,48	0,011
Gruppe 2	304	-11,92	38,78	

Der Vergleich der Patienten mit und ohne Einnahme von Salicylsäure-Derivaten zeigte für die Mittelwerte der Albuminurie-Differenz keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,603$ ; T-Test).

Dagegen waren sowohl für absolute und prozentuale Serumkreatinin-Differenz ( $p < 0,001$ ; T-Tests) als auch für absolute und prozentuale eGFR-Differenz ( $p < 0,001$  und  $p=0,011$ ; T-Tests) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu bemerken. Gruppe 2 wies mit der mittleren Serumkreatinin-Differenz von 24,38  $\mu\text{mol/l}$  den höheren Wert auf, wobei im Gegensatz dazu Gruppe 1 mit  $-4,47 \mu\text{mol/l}$  sogar in den negativen Bereich fiel. Zudem zeigte bei Auswertung der prozentualen eGFR-Differenz Gruppe 1 den höheren Mittelwert mit 15,81 %, während der Mittelwert der Gruppe 2 bei  $-11,92 \%$  lag.

### 5.2.2.2 Salicylsäure-Derivate und ACE-Hemmer

Tab. 5.2.2.2.1 Albuminurie-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.2.2.1	n	Mittelwert (mg/l)	Standardabweichung (mg/l)	p
Gruppe 1	288	26,21	301,28	0,995
Gruppe 2	446	26,41	470,84	

Tab. 5.2.2.2.2 Serumkreatinin-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.2.2.2	n	Mittelwert ( $\mu\text{mol/l}$ )	Standardabweichung ( $\mu\text{mol/l}$ )	p
Gruppe 1	318	1,83	33,82	0,000
Gruppe 2	383	17,01	68,89	

Tab. 5.2.2.2.3 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.2.2.3	n	Mittelwert (%)	Standardabweichung (%)	p
Gruppe 1	318	6,24	33,02	0,000
Gruppe 2	383	24,80	87,59	

Tab. 5.2.2.2.4 eGFR-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.2.2.4	n	Mittelwert (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Standardabweichung (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	p
Gruppe 1	317	-2,53	17,44	0,000
Gruppe 2	383	-10,44	28,76	

Tab. 5.2.2.2.5 Prozentuale eGFR-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.2.2.5	n	Mittelwert (%)	Standardabweichung (%)	p
Gruppe 1	317	0,38	30,30	0,003
Gruppe 2	383	-7,39	39,04	

Die Analyse der Albuminurie-Differenz ergab keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der beiden Gruppen mit bzw. ohne Einnahme der Kombination aus Salicylsäure-Derivat und ACE-Hemmer ( $p=0,995$ ; T-Test).

Die Auswertung der absoluten und prozentualen Serumkreatinin-Differenz ( $p < 0,001$ ; T-Tests) sowie der absoluten und prozentualen eGFR-Differenz ( $p < 0,001$  und  $p=0,003$ ; T-Tests) wiederum verdeutlichten jeweils signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Gruppen. Hier tendierten jeweils bei absoluter und prozentualer Serumkreatinin-Differenz die Mittelwerte für Gruppe 2 zu höheren Werten. Die Mittelwerte für absolute und prozentuale eGFR-Differenz wiesen bei Gruppe 2 zudem stärker negative Werte auf, im Falle der prozentualen eGFR-Differenz sogar bei positivem Mittelwert für Gruppe 1.

### 5.2.2.3 Salicylsäure-Derivate und AT<sub>1</sub>-Blocker

Tab. 5.2.2.3.1 Albuminurie-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.2.3.1	n	Mittelwert (mg/l)	Standardabweichung (mg/l)	p
Gruppe 1	103	14,88	277,40	0,737
Gruppe 2	211	-5,70	589,44	

Tab. 5.2.2.3.2 Serumkreatinin-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.2.3.2	n	Mittelwert ( $\mu\text{mol/l}$ )	Standardabweichung ( $\mu\text{mol/l}$ )	p
Gruppe 1	119	8,90	27,87	0,078
Gruppe 2	227	19,50	81,70	

Tab. 5.2.2.3.3 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.2.3.3	n	Mittelwert (%)	Standardabweichung (%)	p
Gruppe 1	119	10,33	30,21	0,014
Gruppe 2	227	30,32	114,27	

Tab. 5.2.2.3.4 eGFR-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.2.3.4	n	Mittelwert (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Standardabweichung (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	p
Gruppe 1	119	-5,25	14,64	0,023
Gruppe 2	227	-11,24	34,01	

Tab. 5.2.2.3.5 Prozentuale eGFR-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.2.3.5	n	Mittelwert (%)	Standardabweichung (%)	p
Gruppe 1	119	-5,9	21,51	0,834
Gruppe 2	227	-6,6	41,29	

Die Mittelwerte der Albuminurie-Differenz zeigten zwischen Gruppe 1 mit Einnahme der Kombination aus Salicylsäure-Derivaten und AT<sub>1</sub>-Blocker und Gruppe 2 ohne diese Einnahme keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,737$ ; T-Test).

Ebenso ließen sich für die absolute Serumkreatinin-Differenz keine signifikanten Abgrenzungen zwischen den Gruppen feststellen ( $p=0,078$ ; T-Test). Dergleichen war auch im Vergleich der Mittelwerte für die prozentuale eGFR-Differenz zu erkennen ( $p=0,834$ ; T-Test). Prozentuale Serumkreatinin-Differenz und absolute eGFR-Differenz hingegen zeigten jeweils Signifikanzen im Vergleich zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,014$  und  $p=0,023$ ; T-Test): Gruppe 2 wies hier den höheren Mittelwert für die prozentuale Serumkreatinin-Differenz sowie den negativeren Mittelwert für absolute eGFR-Differenzen auf. In beiden Fällen ergaben sich dabei jedoch auch die höheren Standardabweichungen für Gruppe 2.

### 5.2.2.4 Salicylsäure-Derivate, ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker

Tab. 5.2.2.4.1 Albuminurie-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.2.4.1	n	Mittelwert (mg/l)	Standardabweichung (mg/l)	p
Gruppe 1	26	293,32	1518,86	0,434
Gruppe 2	72	55,34	277,18	

Tab. 5.2.2.4.2 Serumkreatinin-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.2.4.2	n	Mittelwert ( $\mu\text{mol/l}$ )	Standardabweichung ( $\mu\text{mol/l}$ )	p
Gruppe 1	33	19,46	55,97	0,613
Gruppe 2	96	28,49	96,70	

Tab. 5.2.2.4.3 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.2.4.3	n	Mittelwert (%)	Standardabweichung (%)	p
Gruppe 1	33	15,25	32,77	0,084
Gruppe 2	96	40,00	127,21	

Tab. 5.2.2.4.4 eGFR-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.2.4.4	n	Mittelwert (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Standardabweichung (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	p
Gruppe 1	33	-5,66	13,24	0,242
Gruppe 2	96	-10,15	29,76	

Tab. 5.2.2.4.5 Prozentuale eGFR-Differenz, T-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.2.4.5	n	Mittelwert (%)	Standardabweichung (%)	p
Gruppe 1	33	-9,10	24,91	0,815
Gruppe 2	96	-6,87	52,55	

Die Analyse der Mittelwerte der Albuminurie-Differenz zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Einnahme einer Kombination aus Salicylsäure-Derivaten, ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker und solchen ohne Einnahme dieser Medikamente ( $p=0,434$ ; T-Test).

Ferner waren Vergleiche der Mittelwerte für die absolute und prozentuale Serumkreatinin-Differenz nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,613$  und  $p=0,084$ ; T-Tests). Gleiches gilt für Vergleiche der Mittelwerte für die absolute und prozentuale eGFR-Differenz ( $p=0,242$  und  $p=0,815$ ; T-Tests).



## 5.2.3 Propionsäure-Derivate und Kombinationen

### 5.2.3.1 Propionsäure-Derivate

Tab. 5.2.3.1.1 Albuminurie-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.3.1.1	n	mittlerer Rang	p	Median (mg/l)
Gruppe 1	10	25,90	0,631	3,00
Gruppe 2	37	23,49		1,00

Tab. 5.2.3.1.2 Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.3.1.2	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\mu\text{mol/l}$ )
Gruppe 1	13	24,35	0,065	-1,00
Gruppe 2	52	35,16		8,00

Tab. 5.2.3.1.3 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.3.1.3	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	13	24,69	0,077	-1,04
Gruppe 2	52	35,08		11,48

Tab. 5.2.3.1.4 eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.3.1.4	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ )
Gruppe 1	13	41,15	0,083	0,32
Gruppe 2	52	30,96		-10,23

Tab. 5.2.3.1.5 Prozentuale eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.3.1.5	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	13	41,38	0,075	0,41
Gruppe 2	52	30,90		-12,43

Zwischen Patienten mit und ohne Einnahme von Propionsäure-Derivaten waren bezüglich der Albuminurie-Differenz keine signifikanten Unterschiede festzustellen ( $p=0,631$ ; Mann-Whitney-U-Test).

Bei Analyse der absoluten und prozentualen Serumkreatinin-Differenz erhielt Gruppe 2 durchschnittlich die höhere Rangzahl. Darüber hinaus waren auch die Mediane der Gruppe 2 in einem höheren Bereich zu finden. Beide Vergleiche waren jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,065$  und  $p=0,077$ ; Mann-Whitney-U-Tests).

Im Vergleich der absoluten und prozentualen eGFR-Differenz erhielt Gruppe 2 die durchschnittlich niedrigere Rangzahl. Die Mediane für Gruppe 2 lagen im Gegensatz zu Gruppe 1 im negativen Bereich. Auch hier waren allerdings keine signifikanten Unterschiede zu belegen ( $p=0,083$  und  $p=0,075$ ; Mann-Whitney-U-Tests).

### 5.2.3.2 Propionsäure-Derivate und ACE-Hemmer

Tab. 5.2.3.2.1 Albuminurie-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.3.2.1	n	mittlerer Rang	p	Median (mg/l)
Gruppe 1	8	15,13	0,379	5,00
Gruppe 2	27	18,85		10,00

Tab. 5.2.3.2.2 Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.3.2.2	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\mu\text{mol/l}$ )
Gruppe 1	9	19,11	0,604	2,00
Gruppe 2	32	21,53		7,00

Tab. 5.2.3.2.3 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.3.2.3	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	9	19,22	0,627	2,67
Gruppe 2	32	21,50		9,85

Tab. 5.2.3.2.4 eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.3.2.4	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ )
Gruppe 1	9	22,33	0,718	-2,49
Gruppe 2	32	20,63		-6,91

Tab. 5.2.3.2.5 Prozentuale eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.3.2.5	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	9	22,78	0,627	-3,66
Gruppe 2	32	20,50		-11,09

Die statistische Analyse ergab, dass keine signifikant unterschiedlichen Albuminurie-Differenzen im Vergleich von Patienten mit und ohne Einnahme einer Kombination aus Propionsäure-Derivaten und ACE-Hemmer vorlagen ( $p=0,379$ ; Mann-Whitney-U-Test).

Zugleich waren absolute und prozentuale Serumkreatinin-Differenz nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,604$  und  $p=0,627$ ; Mann-Whitney-U-Tests). Dabei erreichte Gruppe 2 in beiden Analysen die höhere Rangzahl sowie einen höheren Median. Zudem erhielt Gruppe 2 unter Auswertung von absoluter und prozentualer eGFR-Differenz die durchschnittlich niedrigere Rangzahl und wies beide Male negativere Werte für die Mediane auf. Die Abweichungen waren jedoch ebenfalls nicht signifikant ( $p=0,718$  und  $p=0,627$ ; Mann-Whitney-U-Tests).

### 5.2.3.3 Propionsäure-Derivate und AT<sub>1</sub>-Blocker

Tab. 5.2.3.3.1 Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.3.3.1	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\mu\text{mol/l}$ )
Gruppe 1	3	4,33	0,199	-6,00
Gruppe 2	10	7,80		10,00

Tab. 5.2.3.3.2 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.3.3.2	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	3	4,00	0,161	-7,79
Gruppe 2	10	7,90		15,34

Tab. 5.2.3.3.3 eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.3.3.3	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ )
Gruppe 1	3	11,00	0,049	6,33
Gruppe 2	10	5,80		-10,92

Tab. 5.2.3.3.4 Prozentuale eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.3.3.4	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	3	10,00	0,161	9,70
Gruppe 2	10	6,10		-15,32

Der Vergleich von Gruppe 1 mit Einnahme von Propionsäure-Derivaten und AT<sub>1</sub>-Blocker und Gruppe 2 ohne diese Medikation zeigte sowohl für die absolute als auch für die prozentuale Serumkreatinin-Differenz keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,199$  und  $p=0,161$ ; Mann-Whitney-U-Tests). In beiden Analysen lagen die Mediane für Gruppe 2 in Gegensatz zu Gruppe 1 im positiven Bereich. Bei Vergleich von absoluter und prozentualer eGFR-Differenz hingegen verhielten sich die Mediane der Gruppen 1 und 2 genau andersherum. Die Medikamentengruppe erhielt hierbei außerdem durchschnittlich die höhere Rangzahl. Diese Unterschiede waren allerdings nur unter Auswertung der absoluten eGFR-Differenz signifikant ( $p=0,049$ ; Mann-Whitney-U-Test), nicht bei Betrachtung der prozentualen eGFR-Differenz ( $p=0,161$ ; Mann-Whitney-U-Test).

### 5.2.3.4 Propionsäure-Derivate, ACE-Hemmer und Salicylsäure-Derivate

Tab. 5.2.3.4.1 Albuminurie-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.3.4.1	n	mittlerer Rang	p	Median (mg/l)
Gruppe 1	5	12,70	0,659	3,00
Gruppe 2	17	11,15		-2,30

Tab. 5.2.3.4.2 Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.3.4.2	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\mu\text{mol/l}$ )
Gruppe 1	8	14,19	0,293	-0,50
Gruppe 2	26	18,52		9,50

Tab. 5.2.3.4.3 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.3.4.3	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	8	14,50	0,343	0,18
Gruppe 2	26	18,42		11,05

Tab. 5.2.3.4.4 eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.3.4.4	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ )
Gruppe 1	8	20,75	0,304	-0,61
Gruppe 2	26	16,50		-5,67

Tab. 5.2.3.4.5 Prozentuale eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.3.4.5	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	8	20,63	0,323	-0,28
Gruppe 2	26	16,54		-11,67

Zwischen Patienten mit und ohne Einnahme einer Kombination aus Propionsäure-Derivaten, ACE-Hemmern und Salicylsäure-Derivaten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Albuminurie-Differenz ( $p=0,659$ ; Mann-Whitney-U-Test).

Bei Analyse der absoluten und prozentualen Serumkreatinin-Differenz waren die Mediane der Gruppe 2 in einem höheren Bereich zu finden, jedoch waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auszumachen ( $p=0,293$  und  $p=0,343$ ; Mann-Whitney-U-Tests).

Im Vergleich der absoluten und prozentualen eGFR-Differenz erhielt Gruppe 2 die durchschnittlich niedrigere Rangzahl. Die Mediane für Gruppe 2 waren stärker negativ als diejenigen der Gruppe 1. Allerdings waren auch hier keine signifikanten Unterschiede festzuhalten ( $p=0,304$  und  $p=0,323$ ; Mann-Whitney-U-Tests).

## 5.2.4 Essigsäure-Derivate und Kombinationen

### 5.2.4.1 Essigsäure-Derivate

Tab. 5.2.4.1.1 Albuminurie-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.1.1	n	mittlerer Rang	p	Median (mg/l)
Gruppe 1	16	48,50	0,020	21,35
Gruppe 2	58	34,47		-2,40

Tab. 5.2.4.1.2 Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.1.2	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\mu\text{mol/l}$ )
Gruppe 1	18	35,22	0,099	4,00
Gruppe 2	69	46,29		7,00

Tab. 5.2.4.1.3 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.1.3	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	18	34,36	0,069	3,67
Gruppe 2	69	46,51		10,24

Tab. 5.2.4.1.4 eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.1.4	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ )
Gruppe 1	18	54,00	0,059	-2,66
Gruppe 2	69	41,39		-8,08

Tab. 5.2.4.1.5 Prozentuale eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.1.5	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	18	53,94	0,061	-4,60
Gruppe 2	69	41,41		-11,05

Die statistische Analyse zeigte signifikante Unterschiede bezüglich der Albuminurie-Differenzen im Vergleich von Patienten mit und ohne Einnahme von Essigsäure-Derivaten ( $p=0,020$ ; Mann-Whitney-U-Test). Hier erhielt Gruppe 1 den durchschnittlich höheren Rang und gab mit 21,35 mg/l den deutlich höheren Median vor.

Zugleich waren absolute und prozentuale Serumkreatinin-Differenz nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen auszuwerten ( $p=0,099$  und  $p=0,069$ ; Mann-Whitney-U-Tests). Dabei erreichte Gruppe 2 in beiden Analysen die höhere Rangzahl sowie einen höheren Median. Zudem erhielt Gruppe 2 unter Auswertung von absoluter und prozentualer eGFR-Differenz die durchschnittlich niedrigere Rangzahl und wies negativere Werte der Mediane auf. Die Abweichungen waren jedoch ebenfalls nicht signifikant ( $p=0,059$  und  $p=0,061$ ; Mann-Whitney-U-Tests).

### 5.2.4.2 Essigsäure-Derivate und ACE-Hemmer

Tab. 5.2.4.2.1 Albuminurie-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.2.1	n	mittlerer Rang	p	Median (mg/l)
Gruppe 1	10	18,55	0,393	-9,00
Gruppe 2	32	22,42		-0,40

Tab. 5.2.4.2.2 Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.2.2	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\mu\text{mol/l}$ )
Gruppe 1	14	33,61	0,985	9,00
Gruppe 2	52	33,47		8,00

Tab. 5.2.4.2.3 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.2.3	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	14	31,64	0,690	8,99
Gruppe 2	52	34,00		10,24

Tab. 5.2.4.2.4 eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.2.4	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ )
Gruppe 1	14	36,64	0,498	-5,02
Gruppe 2	52	32,65		-7,61

Tab. 5.2.4.2.5 Prozentuale eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.2.5	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	14	35,36	0,690	-9,82
Gruppe 2	52	33,00		-11,09

Zwischen Patienten mit Einnahme einer Kombination aus Essigsäure-Derivaten und ACE-Hemmern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Albuminurie-Differenz ( $p=0,393$ ; Mann-Whitney-U-Test).

Ebenso waren bei Analyse der absoluten und prozentualen Serumkreatinin-Differenz keine statistisch signifikanten Abgrenzungen zwischen den Gruppen zu machen ( $p=0,985$  und  $p=0,690$ ; Mann-Whitney-U-Tests). Durchschnittliche Rangzahlen sowie Mediane lagen hier für beide Gruppen dicht beieinander, wie auch im Vergleich der absoluten und prozentualen eGFR-Differenz. Auch dort ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p=0,498$  und  $p=0,690$ ; Mann-Whitney-U-Tests).

### 5.2.4.3 Essigsäure-Derivate und AT<sub>1</sub>-Blocker

Tab. 5.2.4.3.1 Albuminurie-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.3.1	n	mittlerer Rang	p	Median (mg/l)
Gruppe 1	9	29,44	0,101	6,00
Gruppe 2	36	21,39		0,00

Tab. 5.2.4.3.2 Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.3.2	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\mu\text{mol/l}$ )
Gruppe 1	10	28,95	0,335	10,50
Gruppe 2	39	23,99		6,00

Tab. 5.2.4.3.3 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.3.3	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	10	29,00	0,333	13,62
Gruppe 2	39	23,97		5,45

Tab. 5.2.4.3.4 eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.3.4	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ )
Gruppe 1	10	21,70	0,426	-9,80
Gruppe 2	39	25,85		-4,04

Tab. 5.2.4.3.5 Prozentuale eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.3.5	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	10	21,20	0,358	-13,78
Gruppe 2	39	25,97		-6,29

Der Vergleich von Patienten mit und ohne Einnahme von Essigsäure-Derivaten und AT<sub>1</sub>-Blockern zeigte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Albuminurie-Differenz ( $p=0,101$ ; Mann-Whitney-U-Test).

Weder für die absolute noch für die prozentuale Serumkreatinin-Differenz wurden signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 gefunden ( $p=0,335$  und  $p=0,333$ ; Mann-Whitney-U-Tests). In beiden Analysen lagen die Mediane für Gruppe 1 in höheren Bereichen.

Bei Vergleich von absoluter und prozentualer eGFR-Differenz hingegen waren die Mediane der Gruppe 1 stärker negativ als die der Gruppe 2. Die Kontrollgruppe erhielt hierbei außerdem durchschnittlich die höhere Rangzahl. Diese Unterschiede war allerdings ebenfalls nicht signifikant ( $p=0,426$  und  $p=0,358$ ; Mann-Whitney-U-Tests).

#### 5.2.4.4 Essigsäure-Derivate, ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker

Tab. 5.2.4.4.1 Albuminurie-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.4.1	n	mittlerer Rang	p	Median (mg/l)
Gruppe 1	3	8,50	0,862	11,00
Gruppe 2	12	7,88		0,50

Tab. 5.2.4.4.2 Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.4.2	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\mu\text{mol/l}$ )
Gruppe 1	4	9,63	0,979	10,00
Gruppe 2	14	9,46		9,50

Tab. 5.2.4.4.3 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.4.3	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	4	8,75	0,798	8,97
Gruppe 2	14	9,71		12,62

Tab. 5.2.4.4.4 eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.4.4	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ )
Gruppe 1	4	10,25	0,798	-5,46
Gruppe 2	14	9,29		-9,38

Tab. 5.2.4.4.5 Prozentuale eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.4.5	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	4	10,00	0,878	-9,61
Gruppe 2	14	9,36		-13,12

Im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Einnahme einer Kombination aus Essigsäure-Derivaten, ACE-Hemmern und AT<sub>1</sub>-Blockern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Albuminurie-Differenz ( $p=0,862$ ; Mann-Whitney-U-Test).

Zugleich waren absolute und prozentuale Serumkreatinin-Differenz als nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen zu bewerten ( $p=0,979$  und  $p=0,798$ ; Mann-Whitney-U-Tests). Mediane und durchschnittliche Rangzahlen lagen hier für beide Gruppen relativ dicht beieinander, ebenso unter Auswertung von absoluter und prozentualer eGFR-Differenz. Die Abweichungen waren hier ebenfalls nicht signifikant ( $p=0,798$  und  $p=0,878$ ; Mann-Whitney-U-Tests).



### 5.2.4.5 Essigsäure-Derivate, ACE-Hemmer und Salicylsäure-Derivate

Tab. 5.2.4.5.1 Albuminurie-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.5.1	n	mittlerer Rang	p	Median (mg/l)
Gruppe 1	11	26,36	0,523	8,00
Gruppe 2	36	23,28		0,00

Tab. 5.2.4.5.2 Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.5.2	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\mu\text{mol/l}$ )
Gruppe 1	14	22,25	0,053	-4,50
Gruppe 2	45	32,41		7,00

Tab. 5.2.4.5.3 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.5.3	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	14	22,07	0,048	-4,03
Gruppe 2	45	32,47		9,46

Tab. 5.2.4.5.4 eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.5.4	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ )
Gruppe 1	14	38,57	0,032	2,15
Gruppe 2	45	27,33		-9,42

Tab. 5.2.4.5.5 Prozentuale eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.5.5	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	14	38,00	0,046	3,99
Gruppe 2	45	27,51		-11,12

Die statistische Analyse der Albuminurie-Differenzen zeigte keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von Patienten mit und ohne Einnahme von Essigsäure-Derivaten, ACE-Hemmern und Salicylsäure-Derivaten ( $p=0,523$ ; Mann-Whitney-U-Test).

Die absolute Serumkreatinin-Differenz war als nahezu ( $p=0,053$ ; Mann-Whitney-U-Test), die prozentuale Serumkreatinin-Differenz als eindeutig signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen auszuwerten ( $p=0,048$ ; Mann-Whitney-U-Test). Dabei erreichte Gruppe 2 die höhere Rangzahl sowie einen höheren, im Gegensatz zu Gruppe 1 im positiven Bereich liegenden Median.

Absolute und prozentuale eGFR-Differenz zeigten gleichfalls Signifikanzen ( $p=0,032$  und  $p=0,046$ ; Mann-Whitney-U-Tests), bei welchen die durchschnittlich höhere Rangzahl in Gruppe 1 vorlag. Diese Medikamentengruppe wies auch im Gegensatz zu Gruppe 2 positive Mediane auf.

### 5.2.4.6 Essigsäure-Derivate, AT<sub>1</sub>-Blocker und Salicylsäure-Derivate

Tab. 5.2.4.6.1 Albuminurie-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.6.1	n	mittlerer Rang	p	Median (mg/l)
Gruppe 1	8	20,06	0,765	2,00
Gruppe 2	29	18,71		-2,90

Tab. 5.2.4.6.2 Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.6.2	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\mu\text{mol/l}$ )
Gruppe 1	9	18,33	0,393	4,00
Gruppe 2	33	22,36		12,00

Tab. 5.2.4.6.3 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.6.3	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	9	17,83	0,321	4,21
Gruppe 2	33	22,50		16,85

Tab. 5.2.4.6.4 eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.6.4	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ )
Gruppe 1	9	26,44	0,179	-3,49
Gruppe 2	33	20,15		-12,47

Tab. 5.2.4.6.5 Prozentuale eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.4.6.5	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	9	25,22	0,315	-5,34
Gruppe 2	33	20,48		-16,70

Der Vergleich von Gruppe 1 mit Einnahme von Essigsäure-Derivaten, AT<sub>1</sub>-Blockern sowie Salicylsäure-Derivaten und Gruppe 2 ohne diese Medikation zeigte keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,76$ ; Mann-Whitney-U-Test).

Sowohl für die absolute und prozentuale Serumkreatinin-Differenz ( $p=0,393$  und  $p=0,321$ ; Mann-Whitney-U-Tests) als auch für die absolute und prozentuale eGFR-Differenz ( $p=0,179$  und  $p=0,315$ ; Mann-Whitney-U-Tests) waren keine signifikanten Abweichungen zwischen Gruppe 1 und 2 festzuhalten. In den Analysen zur Serumkreatinin-Differenz lagen die Mediane für Gruppe 2 deutlich höher und Gruppe 2 erzielte die durchschnittlich höhere Rangzahl. Bei Vergleich der eGFR-Differenzen dagegen lagen die Mediane der Gruppe 2 deutlich niedriger und Gruppe 2 erhielt die durchschnittlich geringere Rangzahl.

## 5.2.5 Coxibe und Kombinationen

### 5.2.5.1 Coxibe

Tab. 5.2.5.1.1 Albuminurie-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.5.1.1	n	mittlerer Rang	p	Median (mg/l)
Gruppe 1	4	7,00	0,521	-12,50
Gruppe 2	12	9,00		0,60

Tab. 5.2.5.1.2 Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.5.1.2	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\mu\text{mol/l}$ )
Gruppe 1	5	14,60	0,243	25,00
Gruppe 2	17	10,59		4,00

Tab. 5.2.5.1.3 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.5.1.3	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	5	14,60	0,249	25,51
Gruppe 2	17	10,59		5,45

Tab. 5.2.5.1.4 eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.5.1.4	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ )
Gruppe 1	5	9,20	0,401	-14,96
Gruppe 2	17	12,18		-5,89

Tab. 5.2.5.1.5 Prozentuale eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.5.1.5	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	5	8,40	0,249	-23,19
Gruppe 2	17	12,41		-6,29

Der Vergleich von Patienten mit und ohne Einnahme von Coxiben zeigte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Albuminurie-Differenz ( $p=0,521$ ; Mann-Whitney-U-Test).

Weder für die absolute noch für die prozentuale Serumkreatinin-Differenz wurden signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 gefunden ( $p=0,243$  und  $p=0,249$ ; Mann-Whitney-U-Tests). In beiden Analysen lagen die Mediane für Gruppe 1 in höheren Bereichen.

Bei Vergleich von absoluter und prozentualer eGFR-Differenz hingegen waren die Mediane der Gruppe 1 stärker negativ als die der Gruppe 2. Gruppe 1 erhielt hierbei außerdem die durchschnittlich niedrigere Rangzahl. Diese Unterschiede war allerdings ebenfalls nicht signifikant ( $p=0,401$  und  $p=0,249$ ; Mann-Whitney-U-Tests).

### 5.2.5.2 Coxibe und ACE-Hemmer

Tab. 5.2.5.2.1 Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.5.2.1	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\mu\text{mol/l}$ )
Gruppe 1	3	7,00	0,714	2,00
Gruppe 2	12	8,25		13,00

Tab. 5.2.5.2.2 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.5.2.2	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	3	6,67	0,618	2,53
Gruppe 2	12	8,33		10,24

Tab. 5.2.5.2.3 eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.5.2.3	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ )
Gruppe 1	3	9,67	0,523	-2,71
Gruppe 2	12	7,58		-5,94

Tab. 5.2.5.2.4 Prozentuale eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.5.2.4	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	3	9,33	0,618	-3,05
Gruppe 2	12	7,67		-11,05

Im Vergleich von Patienten mit und ohne Einnahme der Kombination aus Coxiben und ACE-Hemmern zeigten weder absolute noch prozentuale Serumkreatinin-Differenz einen signifikanten Unterschied ( $p=0,714$  und  $p=0,618$ ; Mann-Whitney-U-Tests). Der mittlere Rang lag hier für beide Gruppen in ähnlichen Bereichen. Der Median war für die Kontrollgruppe höher.

Absolute und prozentuale eGFR-Differenz waren darüber hinaus ebenfalls als nicht signifikant unterschiedlich in den Gruppen zu werten ( $p=0,523$  und  $p=0,618$ ; Mann-Whitney-U-Tests). Die Mediane der Gruppe 2 waren negativer als diejenigen der Gruppe 1 zu erkennen.

### 5.2.5.3 Coxibe, ACE-Hemmer und Salicylsäure-Derivate

Tab. 5.2.5.3.1 Albuminurie-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.5.3.1	n	mittlerer Rang	p	Median (mg/l)
Gruppe 1	4	11,88	0,479	2,80
Gruppe 2	15	9,50		0,00

Tab. 5.2.5.3.2 Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.5.3.2	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\mu\text{mol/l}$ )
Gruppe 1	4	8,50	0,584	-3,50
Gruppe 2	15	10,40		6,00

Tab. 5.2.5.3.3 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.5.3.3	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	4	8,50	0,596	-4,62
Gruppe 2	15	10,40		5,45

Tab. 5.2.5.3.4 eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.5.3.4	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ )
Gruppe 1	4	11,50	0,596	4,23
Gruppe 2	15	9,60		-4,04

Tab. 5.2.5.3.5 Prozentuale eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.5.3.5	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	4	11,50	0,596	4,97
Gruppe 2	15	9,60		-6,29

Zwischen Patienten mit Einnahme einer Kombination aus Coxiben, ACE-Hemmern und Salicylsäure-Derivaten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Albuminurie-Differenz ( $p=0,479$ ; Mann-Whitney-U-Test).

Ebenso waren bei Analyse der absoluten und prozentualen Serumkreatinin-Differenz keine statistisch signifikanten Abgrenzungen zwischen den Gruppen auszumachen ( $p=0,584$  und  $p=0,596$ ; Mann-Whitney-U-Tests). Durchschnittliche Rangzahlen sowie Mediane lagen hier für beide Gruppen dicht beieinander.

Auch im Vergleich der absoluten und prozentualen eGFR-Differenz ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p=0,596$  und  $p=0,596$ ; Mann-Whitney-U-Tests). Dort fielen in beiden Auswertungen die Mediane von Gruppe 1 im Gegensatz zu Gruppe 2 in positive Bereiche.

## 5.2.6 Anilin-Derivate und Kombinationen

### 5.2.6.1 Anilin-Derivate

Tab. 5.2.6.1.1 Albuminurie-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.6.1.1	n	mittlerer Rang	p	Median (mg/l)
Gruppe 1	3	4,67	0,217	-4,00
Gruppe 2	11	8,27		8,00

Tab. 5.2.6.1.2 Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.6.1.2	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\mu\text{mol/l}$ )
Gruppe 1	3	6,00	0,533	0,00
Gruppe 2	11	7,91		3,00

Tab. 5.2.6.1.3 Prozentuale Serumkreatinin-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.6.1.3	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	3	6,33	0,659	0,00
Gruppe 2	11	7,82		4,62

Tab. 5.2.6.1.4 eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.6.1.4	n	mittlerer Rang	p	Median ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ )
Gruppe 1	3	8,00	0,885	-0,11
Gruppe 2	11	7,36		-4,04

Tab. 5.2.6.1.5 Prozentuale eGFR-Differenz, Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

5.2.6.1.5	n	mittlerer Rang	p	Median (%)
Gruppe 1	3	8,67	0,659	-0,23
Gruppe 2	11	7,18		-5,31

Der Vergleich von Patienten mit und ohne Einnahme von Anilin-Derivaten zeigte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Albuminurie-Differenz ( $p=0,217$ ; Mann-Whitney-U-Test).

Weder für die absolute noch für die prozentuale Serumkreatinin-Differenz wurden signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 gefunden ( $p=0,533$  und  $p=0,659$ ; Mann-Whitney-U-Tests). In beiden Analysen waren die Mediane und Rangzahlen in dicht beieinander liegenden Bereichen zu finden. Desgleichen gilt für die Analyse von absoluter und prozentualer eGFR-Differenz, wobei die Mediane der Gruppe 2 negativer waren. Auch hier waren die Unterschiede nicht signifikant ( $p=0,885$  und  $p=0,659$ ; Mann-Whitney-U-Tests).

## 6 Diskussion

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Durch dieses Studiendesign ist die wissenschaftliche Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt, da keine Randomisierung vorgenommen werden konnte.

Wie im Ergebnisteil gezeigt, lagen zwei Populationen zugrunde, welche eine sehr ähnliche Verteilung ihrer untersuchten Charakteristika aufwiesen. Neben der recht kleinen Studienpopulation in vielen Analysen der untersuchten NSAR bestehen jedoch noch mehr Einschränkungen dieser Studie.

Die verwendeten Befunde wurden durch eine Datenbankanalyse gewonnen. Dabei handelte es sich um Datensätze von Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus Typ 1 oder 2, welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Sie stellen jedoch möglicherweise keine repräsentative Auswahl von Patienten mit Diabetes dar. Es muss von einer Negativauslese ausgegangen werden, da vermutlich mehr Patienten mit zusätzlichen Diagnosen und Komplikationen in die Universitätsklinik überwiesen wurden und damit in die Analysen aufgenommen wurden, als dem Durchschnitt der Bevölkerung entsprechen würde.

Durch die retrospektive Betrachtung sowie die Vorgaben der Datenbank sind zudem mehrere potentielle Fehlerquellen aufzuzeigen. Waren untersuchte Patienten zwischen ihren in der Datenbank gespeicherten Untersuchungen bei niedergelassenen Ärzten oder in anderen Kliniken gewesen, so konnte dies in den Datensätzen nicht unbedingt immer nachvollzogen werden. Daher waren keine Kontrollen auf zwischenzeitliche Dosisveränderungen, eventuelle nephrologische Vorfälle und andere Komplikationen möglich. Wie in anderen retrospektiven Studien auch konnten ebenso wenig die korrekte Durchführung von Blut- und Urinuntersuchungen oder die Compliance des Patienten bezüglich der jeweiligen Medikamenten-Einnahme überprüft werden. Zudem waren zu berücksichtigende Daten nicht immer vollständig erfasst. Mögliche Fehldiagnosen oder Einnahme von nicht dokumentierten Medikamenten, welche Effekte auf die Nierenfunktion gehabt haben könnten, fanden somit hier keine Beachtung. Desgleichen gilt für nicht dokumentierte nierenschädigende oder –verändernde Eingriffe wie zum Beispiel radiologische Diagnostik mittels Röntgen-Kontrastmitteln. Nicht diagnostizierte Nephropathien anderer Genese als der diabetischen Nephropathie, aber auch

Harnwegsinfektionen könnten in der Lage gewesen sein, Ergebnisse zu verfälschen und beispielsweise falsch hohe Kreatininwerte hervorzurufen.

Das bei dieser Untersuchung durchgeführte Matching betraf das Alter, den Einnahmezeitraum des Medikamentes, den mittleren systolischen Blutdruck und den mittleren HbA1c-Wert. Damit konnte eine möglichst passende Zuordnung von Patienten aus dem Kontrollkollektiv zu den jeweiligen Patienten des Medikamentenkollektivs gewährleistet werden. Jedoch wurde so nicht berücksichtigt, ob ein in dieser Arbeit nicht untersuchtes Medikament eingenommen wurde, welches möglicherweise einen bisher unbekannten nephroprotektiven Effekt haben könnte, unabhängig von Einstellung des Blutdrucks und des HbA1c-Wertes.

Laut verschiedenen Untersuchungen (Goldberg et al. 1998; Colhoun et al. 2004) hat auch eine lipidsenkende Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus protektiven Einfluss auf den Zustand des Gefäßsystems und damit auf mögliche Komplikationen wie KHK und zerebrale Insulte. Da in dieser Arbeit jedoch nicht der Lipidgehalt des Blutes mit einbezogen wurde, kann keine Aussage getroffen werden, ob ein zusätzliches Matching diesbezüglich eine Auswirkung auf die Ergebnisse gehabt hätte.

Diese Limitationen sollten bei Interpretation der Ergebnisse beachtet werden. Dennoch lassen sich in den Untersuchungen Hinweise auf einen Einfluss der ausgewerteten Medikamente auf die Funktion der Niere erkennen.

## **6.1 ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker**

In dieser Untersuchung ließ sich kein Effekt auf die Albuminurie durch einen ACE-Hemmer, einen AT<sub>1</sub>-Blocker oder eine Kombination daraus feststellen. Trotz der hohen untersuchten Fallzahl lagen die Mittelwerte dicht beieinander und die Standardabweichungen waren recht hoch, was auf starke Streuung der Werte in beiden Gruppen hindeutet.

Das Serumkreatinin stieg unter Einnahme entweder eines ACE-Hemmers oder eines AT<sub>1</sub>-Blockers signifikant weniger an als ohne diese Einnahme. Das heißt, die



Nierenfunktion der untersuchten Patienten hat von einer Medikation mit ACE-Hemmern oder AT<sub>1</sub>-Blockern profitiert und damit weniger Kreatinin-Anstiege bewirkt. Dies ließ sich sowohl durch die Differenz des Serumkreatinins zwischen Baseline und Follow-Up als auch durch diese Differenz im Verhältnis zum Baseline-Wert (prozentual) als signifikant belegen.

Die geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nahm zwar unter Einnahme von ACE-Hemmern oder AT<sub>1</sub>-Blockern ab, doch signifikant weniger als bei Patienten ohne die Medikation. Für ACE-Hemmer galt dies für absolute und prozentuale Differenz, für AT<sub>1</sub>-Blocker konnte lediglich die absolute Differenz als signifikant unterschiedlich dargestellt werden. Dort zeigte sich, dass die Differenz im Verhältnis zum Baseline-Wert (prozentual) nicht signifikant anders war. Daher ist von abweichend hohen Ausgangswerten zwischen den beiden Gruppen auszugehen. Somit kann für die eGFR unter Einnahme eines AT<sub>1</sub>-Blockers nur angenommen werden, dass die Nierenfunktion auch in Form der eGFR von der Einnahme profitiert hat – eine definitive Aussage ist aber nicht möglich. Die ACE-Hemmer-Einnahme war dagegen von signifikantem Vorteil für die eGFR und damit für die Nierenfunktion. Im Direktvergleich von ACE-Hemmern gegenüber AT<sub>1</sub>-Blockern jedoch war kein signifikanter Unterschied festzuhalten. Weder bezüglich des mittleren Serumkreatinin-Anstieges noch der mittleren eGFR-Abnahme war eines der beiden Medikamente von größerem Nutzen als das andere.

In Kombination führten ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker unterdessen zu keiner signifikanten Verbesserung der Nierenfunktion im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Zwar zeigten Serumkreatinin und eGFR gleiche Tendenzen wie ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker einzeln, dennoch lässt sich anhand der p-Werte keine Signifikanz ablesen.

Die Ergebnisse decken sich teilweise mit vielen anderen Untersuchungen.

ACE-Hemmer zeigten bei Patienten mit Diabetes mellitus bereits in verschiedenen Interventionsstudien nicht nur einen kardiovaskulären Nutzen sondern auch einen nephroprotektiven Effekt, welcher unabhängig von der erreichten Blutdruckeinstellung durch das Medikament vermutet wurde (Lewis et al. 1993, Gerstein et al. 2000, Ravid et al. 1993). Gleiche Tendenzen offenbarten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.

Eine derartige Wirkung wurde auch für AT<sub>1</sub>-Blocker mehrfach beschrieben, wobei ebenfalls der Nutzen, welcher der blutdrucksenkenden Wirkung zugeschrieben werden könnte, noch überschritten wurde (Brenner et al. 2001, Lewis et al. 2001). Das Medikament bewirkte einen offensichtlichen Schutz vor Fortschreiten einer Nephropathie und reduzierte das Risiko für terminales Nierenversagen.

In einer multizentrischen doppelt verblindeten Studie (Barnett et al. 2004) war im Direktvergleich keine Überlegenheit eines ACE-Hemmers gegenüber eines AT<sub>1</sub>-Blockers in Bezug auf die Langzeit-Nierenprotektion zu belegen. Eine mögliche Äquivalenz beider Wirkstoffe ergab sich auch in unseren Analysen. Weder bei Betrachtung der eGFR noch bei Auswertung des Serumkreatinins traten signifikante Unterschiede auf.

Obwohl die Vermutung nahe liegen könnte, dass gerade die Kombination der beiden als nephroprotektiv geltenden Medikamente ebenfalls einen positiven Effekt auf die Niere haben müsse, verzeichneten Mann et al. (2008) in der doppelt-verblindet randomisierten ONTARGET-Studie sogar das Gegenteil. Die Nierenfunktion wies im Direktvergleich von Telmisartan und Ramipril in Kombination gegenüber Ramipril alleine keine Verbesserung durch die Kombination auf, stattdessen jedoch eine signifikante Erhöhung des Risikos für Nierenversagen – mit Tendenz zu einer häufigeren Notwendigkeit der Dialyse. Möglicherweise waren diese Ergebnisse jedoch durch intrarenale Gefäßveränderungen in dem zugrunde liegenden Hochrisikokollektiv für kardiovaskuläre Erkrankungen bedingt. Zudem basierte die ONTARGET-Studie nicht nur auf Patienten mit vorliegender diabetischer Nephropathie, sondern beinhaltete ebenfalls Patientendaten mit fortgeschrittenen arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen.

Das Ergebnis unserer Untersuchung war, dass die Kombination aus ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker keine signifikante Verbesserung der Nierenfunktion erbrachte. Die Tendenz der untersuchten Parameter aber war ebenfalls vorteilhaft wie unter Einzelgabe der Medikamente. Diesbezüglich ist jedoch anzumerken, dass unsere Patienten mit solchen Fällen verglichen wurden, welche keine der beiden Medikamente erhalten hatten – im Gegensatz zur erwähnten Interventionsstudie mit Vergleich gegenüber der Einnahme eines ACE-Hemmers alleine. Der nephroprotektive Effekt von ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-Blocker wurde in anderen Studien allerdings so eindrucksvoll gezeigt, dass die Untersuchungen teilweise bereits vorzeitig abgebrochen wurden (Gerstein et al. 2000). Daher erscheint

verständlich, dass interventionelle Studien nur mit Einnahme eines der beiden Medikamente in der Vergleichsgruppe stattfanden. Weiteren Aufschluss über die Kombinationstherapie aus ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker wird möglicherweise die derzeit laufende VA NEPHRON-D Studie geben. Diese randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie vergleicht Auswirkungen auf eGFR, terminales Nierenversagen und Mortalität unter der Kombinationstherapie gegenüber Monotherapie mit AT<sub>1</sub>-Blockern (VA NEPHRON-D Study).

In dieser Arbeit wurde der nephroprotektive Effekt von ACE-Hemmern und AT<sub>1</sub>-Blockern bestätigt. Dabei war keines der beiden Medikamente als überlegen zu bewerten. In Kombination erbrachten sie jedoch keine signifikante Änderung gegenüber der Kontrollgruppe.

## 6.2 Salicylsäure-Derivate und Kombinationen

Die Einnahme eines Salicylsäure-Derivates (ASS) alleine oder in Kombination mit ACE-Hemmern und/oder AT<sub>1</sub>-Blockern hatte in dieser Analyse keinen signifikanten Einfluss auf die Albuminurie der Patienten. Wiederum zeigten sich durch starke Streuung der Werte bedingte große Standardabweichungen sowie keine einheitlichen Tendenzen der Mittelwerte.

Sowohl unter Gabe von ASS alleine als auch in Kombination mit ACE-Hemmern war ein positiver Effekt auf die Nierenfunktion zu verzeichnen. In beiden Fällen stieg während der Beobachtungszeit der mittlere Serumkreatininwert signifikant weniger an bzw. sank sogar ab, wenn die Medikamente gegeben wurden. Dies galt für die absoluten und prozentualen Werte.

Auch die errechnete mittlere eGFR spiegelt den positiven Effekt des ASS alleine oder in Kombination mit einem ACE-Hemmer wider. Sie sank in der Medikamentengruppe signifikant weniger ab und stieg dort unter prozentualer Betrachtung sogar an.

Wurde ASS mit einem AT<sub>1</sub>-Blocker kombiniert, so waren die günstigen Effekte auf die Nierenfunktion als fraglich anzusehen. Wie bei Kombination mit ACE-Hemmern stieg das Serumkreatinin weniger an und die eGFR wurde weniger reduziert.

Signifikant waren diese Ergebnisse aber nur bei Betrachtung der prozentualen Serumkreatinin-Differenz und der absoluten eGFR-Differenz. Daher ist davon auszugehen, dass die Baseline-Werte für Serumkreatinin und eGFR in den Gruppen deutliche Schwankungen aufwiesen, und durch die Analysen keine konkreten Aussagen getroffen werden können.

Für die Kombination aus ASS, ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker zeigten sich keine signifikanten Auswirkungen auf die Niere gegenüber der Kontrollgruppe. Hier waren vergleichbare günstige Tendenzen wie unter den genannten Mono- oder Dualtherapien zu beobachten. Jedoch waren alle Vorteile gegenüber der Kontrollgruppe nicht als signifikant belegbar.

Einen ähnlichen Effekt, wie er in dieser Untersuchung festgestellt wurde, beschrieben auch Gaede et al. (2003). In ihrer randomisierten Interventionsstudie an 31 Typ-2-Diabetes-Patienten mit Albuminurie hatte die Low-dose Behandlung mit Acetylsalicylsäure keine Wirkung auf die Albuminausscheidung oder die GFR. Sie schlussfolgerten, dass die wegen kardiovaskulärer Risiken des Diabetes empfohlene Gabe von Low-dose Acetylsalicylsäure daher kein Monitoring auf Albuminurie benötige.

In dieser Arbeit konnte aufgrund der nicht einheitlich durchgeführten Verschlüsselung der Medikamentenangaben keine Unterscheidung zwischen verschiedenen Dosen der Salicylsäure-Derivate durchgeführt werden. Dennoch war eine deutlich häufigere Kennzeichnung als Thrombozytenaggregationshemmer und damit als Low-dose Salicylsäure-Derivat zu verzeichnen.

Auch Studien an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigten, dass Acetylsalicylsäure keinen negativen Effekt auf die Nierenfunktion hatte (Evans et al. 2009, Perneger et al. 1994). Ebenso konnte der gelegentliche Gebrauch von ASS keiner erhöhten Prävalenz von Albuminurie oder reduzierter eGFR zugeordnet werden (Agodoa et al. 2008). Evans et al. (2009) beschrieben sogar ein signifikant langsames Fortschreiten des Nierenversagens unter regelmäßiger Einnahme von ASS gegenüber unregelmäßiger Einnahme.

Thrombozytenfunktionshemmer wie Acetylsalicylsäure werden in niedriger Dosierung insbesondere häufig als Sekundärprävention nach thrombotischen Komplikationen eingesetzt. Die blutverdünnende Wirkung könnte auch eine mögliche Erklärung für

die günstigen Einflüsse sein, die ASS in dieser Arbeit und in den betrachteten Studien demonstrierte.

Weitere Studien hingegen wiesen unter Einnahme von ASS auf eine Zunahme des Risikos für chronische Niereninsuffizienz hin. Bei Gabe über wenige Wochen beobachteten Segal et al. (2006) an geriatrischen Patienten ansteigende Kreatinin- und Harnsäurewerte, welche sich nach Absetzen der Medikation meist wieder besserten. Daher wurde für ältere Patienten die Überwachung der Nierenfunktion bei Einnahme von Low-dose ASS empfohlen (Segal et al. 2006). Vergleichbare Ergebnisse wurden auch in einer Fall-Kontroll-Studie beschrieben. Hier ergab sich ein Lebenszeitdosis-abhängiges erhöhtes Risiko für chronische Niereninsuffizienz bei verstärktem Konsum von ASS, auch ohne vorliegende renale Erkrankung (Forel et al. 2001).

Die Menge an bereits durchgeführten medizinischen Studien über Acetylsalicylsäure verdeutlicht den umstrittenen Effekt des Wirkstoffes nicht nur auf die Niere, sondern auch auf andere Organsysteme. Diese Arbeit unterstützt die Ergebnisse mehrerer Studien, welche einen fehlenden negativen oder aber sogar einen positiven Einfluss von ASS auf die Nierenfunktion bestätigten. In Kombination mit einem ACE-Hemmer war diese belegte positive Einwirkung ebenfalls zu finden, in Kombination mit einem AT<sub>1</sub>-Blocker dagegen war sie fraglich - vermutlich aufgrund der Zusammensetzung der Kollektive. Alle drei Medikamente zusammen ergaben keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe.

### **6.3 Propionsäure-Derivate**

Unter Einnahme eines Propionsäure-Derivates alleine oder in Kombination mit anderen Medikamenten waren in dieser Analyse keine signifikanten Einflüsse auf die Albuminurie der Patienten zu finden. Es zeigten sich jeweils sehr dicht beieinander liegende Bereiche zwischen Medikamenten- und Kontrollgruppe.

Untersucht wurden Patienten mit Einnahme von Propionsäure-Derivaten, Patienten mit Propionsäure-Derivaten in Kombination mit ACE-Hemmern oder AT<sub>1</sub>-Blockern

und Patienten mit Propionsäure-Derivaten in Kombination mit ACE-Hemmern und ASS. Dabei ergaben sich in allen vier Auswertungen ähnliche Tendenzen: Jeweils zeigte sich unter Medikation ein geringerer Anstieg des Serumkreatinins und eine geringere Reduktion der eGFR. Dies wurde sowohl in den mittleren Rangwerten als auch in den Medianen deutlich. Die Trends traten dabei bei Verabreichung von einer Kombination mit ACE-Hemmer und Salicylsäure-Derivat deutlicher als bei der Kombination nur mit ACE-Hemmer hervor. Im Falle der Gabe von Propionsäure-Derivaten ohne die anderen Medikamente näherten sich die p-Werte sogar einer Signifikanz an. Letztlich war aber lediglich die absolute eGFR-Differenz unter Gabe einer Kombination mit AT<sub>1</sub>-Blockern wirklich signifikant. Hierbei deutet jedoch, wie bereits zuvor erwähnt, die Insignifikanz der prozentualen eGFR-Differenz wiederum auf Schwankungen der Baseline-Werte hin, so dass auch in diesem Einzelfall der Effekt der Medikation fraglich erscheint.

Zudem muss auf die geringen Fallzahlen in der Analyse hingewiesen werden. Diese schränkt die Aussagekraft der Resultate zusätzlich ein.

Wenige Studien zu den Wirkungen von Propionsäure-Derivaten auf die Nierenfunktion sind bisher bekannt.

Agodoa et al. (2008) untersuchten neben dem oben genannten ASS zusätzlich die Auswirkung von Ibuprofen. Auch hier waren bei gelegentlicher Einnahme über eine Dauer von fünf Jahren keine erhöhten Prävalenzen für Albuminurie oder reduzierte eGFR festzustellen.

Vergleichbar waren auch die Folgerungen einer randomisierten, doppelt verblindeten Cross-over-Studie mit 8 Patienten (Nilsen et al. 1991). Die kurzzeitige Einnahme von Naproxen über vier Tage zeigte keinen signifikanten Einfluss auf GFR und Albuminurie.

Diese Arbeit unterstützt die Aussagen der beiden erwähnten Studien. Auch in den vorliegenden Ergebnissen war keine signifikante Wirkung von Propionsäure-Derivaten auf die Nierenfunktion zu verzeichnen. Die Einnahme der Medikamente tendierte in unserer Untersuchung zu einer vorteilhaften Beeinflussung von Serumkreatinin und eGFR.

## 6.4 Essigsäure-Derivate

Die Einnahme von Essigsäure-Derivaten hatte einen ungünstigen Einfluss auf die Albuminurie. Sie bewirkte einen signifikant höheren Anstieg der Albuminurie als in der Kontrollgruppe. Aufgrund der recht geringen Fallzahl ist die Aussagekraft dieses Ergebnisses allerdings eingeschränkt.

Die verschiedenen ausgewerteten Kombinationen mit ACE-Hemmern, AT<sub>1</sub>-Blockern und Salicylsäure-Derivaten wiesen außerdem ähnliche ungünstige Tendenzen für die Albuminurie, aber keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Patienten der Kontrollgruppe auf.

Ferner tendierte das Serumkreatinin bei Medikamentengabe zu einem geringeren Anstieg. Unter Gabe von Essigsäure-Derivaten alleine näherte sich diese Tendenz einer Signifikanz an. Das Gleiche gilt für den Trend zu geringerer eGFR-Reduktion. Sowohl unter Kombination mit ACE-Hemmern als auch mit AT<sub>1</sub>-Blockern oder beidem lagen die errechneten Werte für Serumkreatinin und eGFR sehr dicht beieinander, so dass sich keine Signifikanzen feststellen ließen. Die Kombination mit AT<sub>1</sub>-Blockern führte sogar zu eher schlechteren Kreatinin- und eGFR-Werten, als in der Kontrollgruppe beobachtet wurden.

Unter Verabreichung von Essigsäure-Derivat, ACE-Hemmer und ASS reduzierte sich die eGFR signifikant weniger bzw. nahm darüber hinaus im Median zu. Das Serumkreatinin entwickelte sich dabei positiv gegenüber keiner Medikation – als prozentuale Differenz signifikant, als absolute Differenz nahezu signifikant.

Auch in der letzten Kombination mit AT<sub>1</sub>-Blocker und Salicylsäure-Derivat war die gleiche günstige Richtung zu verzeichnen, wenn auch insignifikant.

In einer randomisierten, doppelt verblindeten Studie zeigte sich vor längerer Zeit, dass bei Patienten mit diabetischer Nephropathie die Gabe von Indometacin über drei Tage im Vergleich zu Placebo signifikant die GFR reduzierte, aber auch die Albumin-Ausscheidungsrate senkte (Hommel et al. 1987).

Andere Studien dagegen dokumentierten eher das Gegenteil. Dilger et al. (2002) beschrieben, dass bei kurzzeitiger Einnahme keine signifikanten Einflüsse von Diclofenac auf die Nierenfunktion zu beobachten waren. Zudem wurde in einer weiteren Interventionsstudie über geringere Anstiege von Albumin-

Ausscheidungsraten unter Indometacin als unter Placebo und Metoprolol berichtet (Rudberg et al. 1993).

Aus den Analysen der vorliegenden Arbeit resultierten unterschiedliche Aussagen. Fast alle Auswertungen zu Essigsäure-Derivaten wiesen auf stärkeren Anstieg der Albuminurie für die Medikamentengruppe hin. Eine derartige, negative Beeinflussung der Nierenfunktion hatte für Serumkreatinin und eGFR jedoch lediglich die Kombination mit AT<sub>1</sub>-Blocker. Alle weiteren Medikationen zeigten bessere Kreatinin- und eGFR-Werte. Dies wurde unter gleichzeitiger Gabe von Essigsäure-Derivat, ACE-Hemmer und ASS sogar signifikant. Jener ausgeprägte Effekt war ohne ASS dagegen nicht zu erkennen. Daher liegt die Vermutung nahe, dass sich letzteres vorteilhaft auf die Nierenfunktion auswirkte, wie es das auch unter alleiniger Gabe und in Kombination mit Propionsäure-Derivat und ACE-Hemmer tat (s. Kapitel 5.2 und 5.3). Die jeweils unterschiedlichen Beeinflussungen bezüglich Albuminurie und eGFR ähneln denen in der Studie von Hommel et al. (1987). Möglicherweise liegt diesen Differenzen ein unterschiedlicher Mechanismus in der Pathogenese von Albuminurie und eGFR-Senkung zugrunde, wie er in der UKPDS-Studie vermutet, jedoch bisher nicht belegt wurde (Retnakaran et al. 2006).

Insgesamt muss auch hier angemerkt werden, dass die Aussagekraft der Ergebnisse durch geringe Fallzahlen eingeschränkt ist.



## 6.5 Coxibe

Es fanden sich sehr wenige Patienten mit einer dokumentierten Einnahme von Coxiben.

Die Auswertung der Albuminurie zeigte einmal höhere und einmal niedrigere Anstiege als in der Kontrollgruppe. Beide Vergleiche waren deutlich insignifikant.

Ebenso wiesen alle weiteren Ergebnisse keine Signifikanzen auf. Coxibe alleine schienen dabei gegenüber keiner Medikation eher eine Verschlechterung von Serumkreatinin und eGFR zu bewirken – das Serumkreatinin stieg mehr an, die eGFR sank stärker ab. Unter Kombination mit ACE-Hemmer oder ACE-Hemmer und Salicylsäure-Derivat hingegen tendierten Kreatinin und eGFR zu einer Verbesserung. Die Werte lagen jedoch insgesamt sehr dicht beieinander und ließen keine relevanten statistischen Aussagen zu.

Auch in einer randomisierten sechswöchigen Studie traten im Vergleich von Celecoxib gegenüber Placebo keine signifikanten Differenzen der Proteinurie oder eGFR auf (Sinsakul et al. 2007).

Gleiches gilt für zwei weitere Studien. Dilger et al. (2002) beschrieben für die kurzzeitige Gabe von Celecoxib keine signifikante Beeinflussung der Nierenfunktion. Whelton et al. (2000) führten eine verblindete, randomisierte Cross-over-Studie durch, in der u.a. ebenfalls die Auswirkung von Celecoxib getestet wurde. An den 29 Patienten war auch hier kein statistisch relevanter nierenschädigender Effekt auszumachen.

Letztlich waren die Resultate dieser Arbeit vergleichbar mit den Aussagen der genannten Literaturangaben. Trotz ihrer Cox-2-Selektivität konnte kein positiver oder negativer Einfluss von Coxiben auf die Nierenfunktion belegt werden. Albuminurie, Serumkreatinin und eGFR unterschieden sich nicht signifikant von den Werten der Kontrollgruppe.

## 6.6 Anilin-Derivate

Die Einnahme von Anilin-Derivaten hatte in den Ergebnissen dieser Untersuchung keine signifikanten Einflüsse auf die Nierenfunktion. Patienten in der Medikamentengruppe tendierten sowohl zu geringerer Albuminurie, als auch zu geringerem oder gar keinem Serumkreatinin-Anstieg und geringerem Abfall der eGFR als Patienten der Kontrollgruppe. All diese Untersuchungen waren jedoch deutlich insignifikant.

Auch hier waren die Fallzahlen äußerst gering. Diese schränkt wiederum die Aussagekraft der Resultate ein. Zu weiteren Auswertungen bezüglich möglicher Kombinationen von Anilin-Derivaten mit ACE-Hemmern oder AT<sub>1</sub>-Blockern waren aufgrund der schwachen Patientenzahl keine Aussagen möglich.

Bisherige Studien kombinierten meist die Analyse der Effekte von Anilin-Derivaten und ASS.

Perneger et al. (1994) beschrieben für die häufige Einnahme von Acetaminophen ein erhöhtes Risiko für chronisches Nierenversagen – im Gegensatz zur Einnahme von ASS (s. Kapitel 5.2). Ähnliches wurde in einer weiteren Untersuchung beobachtet: Das Lebenszeitdosis-abhängig erhöhte Risiko für chronische Niereninsuffizienz war auch ohne vorliegende renale Erkrankung für Acetaminophen größer als für ASS (Fored et al. 2001).

Aber auch gegensätzliche Auffassungen lassen sich in der Literatur finden. Wie bei Ibuprofen oder ASS wurde durch Agodoa et al. (2008) auch für die gelegentliche Gabe von Acetaminophen über fünf Jahre oder länger keine größere Prävalenz von Albuminurie oder reduzierter eGFR festgestellt. Ebenso konnte für Patienten mit fortgeschrittener chronischer Nierenkrankheit die Einnahme von Acetaminophen als sicher dokumentiert werden. Hier schien das Fortschreiten der Krankheit sogar unter regelmäßiger Medikation langsamer als unter unregelmäßiger Einnahme zu verlaufen – vergleichbar mit dem konstatierten Effekt von ASS (Evans et al. 2009).

Die Resultate der vorliegenden Arbeit unterstützen die Aussagen der letzteren genannten Studien. Durch Verabreichung von Anilin-Derivaten ergab sich eine Tendenz zu verbesserter Nierenfunktion, jedoch insgesamt keine signifikante Änderung gegenüber der Kontrollgruppe.

## 7 Schlussfolgerungen

Die diabetische Nephropathie stellt eine schwerwiegende Komplikation des Diabetes mellitus dar. Da sie zu den häufigsten Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz zählt, sind Maßnahmen der Prävention besonders wichtig. Daher ist die Kenntnis der Medikamente, die die Nierenfunktion positiv oder negativ beeinflussen können, von großer Bedeutung.

Als Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich diesbezüglich folgende Aussagen treffen:

- Die Untersuchung der Albuminurie ergab im Vergleich mit der Kontrollgruppe ausschließlich unter Gabe von Essigsäure-Derivat signifikant unterschiedliche Werte. Hierbei verschlechterte sich die Albuminurie gegenüber der Kontrollgruppe. Grundsätzlich waren jedoch bei allen T-Tests die Standardabweichungen so enorm, dass von starker Streuung der Albuminurie-Differenzen auszugehen ist.

Weder die Einnahme von ACE-Hemmern noch von AT<sub>1</sub>-Blockern oder NSAR war also von signifikantem Vor- oder Nachteil für eine Albuminurie der Diabetespatienten.

- Sowohl ACE-Hemmern als auch AT<sub>1</sub>-Blockern wurde in zahlreichen Studien eine nephroprotektive Wirkung zugesprochen. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen diese Annahme. In beiden Analysen waren signifikant geringere Serumkreatinin-Anstiege und signifikant geringere eGFR-Abnahmen als in der Kontrollgruppe zu beobachten. Für AT<sub>1</sub>-Blocker war diese Aussage möglicherweise eingeschränkt, da von deutlich schwankenden Baseline-Werten zwischen den Gruppen auszugehen ist, welche zu Insignifikanz von entweder absoluter oder prozentualer Differenz führten.
- Im Direktvergleich war keines der beiden Medikamente als überlegen zu bewerten.

ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker in Kombination miteinander erbrachten ebenso günstige Tendenzen, jedoch keine signifikante Verbesserung gegenüber der Kontrollgruppe.

- Bisher gab es kontroverse Diskussionen über die Effekte von NSAR auf die Nierenfunktion. Die Resultate dieser Untersuchung – mit einer Einnahmedauer von mindestens drei Monaten – zeigten sowohl für ASS alleine als auch in den

Kombinationen mit ACE-Hemmer oder ACE-Hemmer und Essigsäure-Derivat günstigen Einfluss auf die Nierenleistung. Möglicherweise spielt hier der blutverdünnende Effekt des ASS, wie er bei kardiovaskulären Komplikationen häufig genutzt wird, ebenfalls eine Rolle.

Für Propionsäure-Derivate war der Trend zu einer vorteilhaften Beeinflussung von Serumkreatinin und eGFR zu erkennen, allerdings manifestierte sich dieser Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe klinisch nicht als signifikant. Es kann daher geschlussfolgert werden, dass Propionsäure-Derivate keinen ungünstigen, aber auch keinen signifikant günstigen Effekt auf die Niere hatten.

Die Gabe von Essigsäure-Derivaten wirkte sich lediglich in Kombination mit ACE-Hemmer und ASS signifikant auf die Leistung der Niere aus. Hier war der Effekt günstig mit einem Abfall des Kreatinins und einem Anstieg der eGFR. Alle weiteren Medikationen mit Essigsäure-Derivaten waren dagegen nicht statistisch relevant, anders als in der Kontrollgruppe.

Coxibe hatten keinen statistisch belegbaren Einfluss auf die Nierenfunktion.

Anilin-Derivate (Acetaminophen) tendierten zu einer Verbesserung der Nierenfunktion, erbrachten jedoch keine signifikante Änderung gegenüber der Kontrollgruppe.

Aufgrund mangelnder Fallzahlen konnten keine Aussagen zur Gabe von Oxicamen oder Pyrazolon-Derivaten gemacht werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die aktuellen Empfehlungen der Leitlinien wie die der DDG (Hasslacher et al. 2010) bezüglich der Anwendung von ACE-Hemmern oder AT<sub>1</sub>-Blockern an Diabetespatienten auch durch diese Arbeit unterstützt werden. Neben einer optimalen Stoffwechsel- und Blutdruck-Einstellung kann zur Protektion der Nierenfunktion sowohl ein ACE-Hemmer als auch ein AT<sub>1</sub>-Blocker, sowie möglicherweise auch ASS eingesetzt werden. Der Einsatz der übrigen NSAR bei Diabetespatienten wurde in dieser Arbeit als unbedenklich beobachtet. Dennoch sollte er mit Vorsicht betrachtet werden, da auch diese Aussagen durch Fehlerquellen wie die teilweise sehr geringen Fallzahlen limitiert sind. In jedem Fall sind Kontrollen der Nierenfunktion zu empfehlen, um die Progression von mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen wie der diabetischen Nephropathie zu verhindern und die Lebensqualität des Patienten zu erhalten.

---

## Literaturverzeichnis

Adhiyaman V, Asghar M, Oke A, White AD, Shah IU. 2001. Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med*, 94(10):512–4.

Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. 2003. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*, 63(1):225-32.

Agodoa LY, Francis ME, Eggers PW. 2008. Association of analgesic use with prevalence of albuminuria and reduced GFR in US adults. *Am J Kidney Dis*, 51(4):573-83.

Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J. 2004. Angiotensin-Receptor Blockade versus Converting–Enzyme Inhibition in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*, 351:1952-61.

Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. 2001. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*, 345:861-869.

Brewster UC, Perazella MA. 2004. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med*, 116(4):263-72.

Chobanian AV. 2007. Clinical practice - Isolated systolic hypertension in the elderly. *N Engl J Med*, 357(8):789–96.

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil AW, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. 2004. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 364: 685-96.

Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL. 2008. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie.

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (Hrsg). 2009. Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen – Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2009.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med, 329(14):977-86.

DiabetesDE, Hrsg. 2009. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010. Mainz: Kirchheim-Verlag.

Dilger K, Herrlinger C, Peters J, Seyberth HW, Schweer H, Klotz U. 2002. Effects of celecoxib and diclofenac on blood pressure, renal function, and vasoactive prostanoids in young and elderly subjects. J Clin Pharmacol, 42(9):985-94.

Evans M, Forel CM, Bellocco R, Fitzmaurice G, Fryzek JP, McLaughlin JK, Nyrén O, Elinder CG. 2009. Acetaminophen, aspirin and progression of advanced chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant, 24(6):1908-18.

Fliser D. 2008. The kidneys and old age. Dtsch Med Wochenschr, 133(37):1835–8.

Forel CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, Lipworth L, Elinder CG, Blot WJ, McLaughlin JK, Zack MM, Nyrén O. 2001. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. N Engl J Med, 345(25):1801-8.

Gabler Verlag, Hrsg. Gabler Wirtschaftslexikon, Stichwort: Grenzwertsatz. <http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Archiv/4159/grenzwertsatz-v8.html> .

Gaede P, Hansen HP, Parving HH, Pedersen O. 2003. Impact of low-dose acetylsalicylic acid on kidney function in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate. *Nephrol Dial Transplant*, 18(3):539-42.

Gerstein HC, Yusuf S, Mann JFE, Hoogwerf B, Zinman B, Held C, Fisher M, Wolfenbutter B, Bosch J, Richardson L, Pogue J, Halle JP. 2000. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*, 355: 253-9.

Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. 2004. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med*, 351(13):1296-305.

Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, Davis BR, Cole TG, Pfeffer MA, Braunwald E. 1998. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation*, 98:2513-2519.

Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. 1992. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis. *Diabetes Care*, 15(7):815-9.

Hasslacher C. 2009. Diabetische Nephropathie – Prävention und Therapie. Dritte Aufl. Bremen: UNI-MED Verlag, 85.

Hasslacher C, Wolf G, Kempe P, Ritz E. 2010. Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) - Aktualisierte Version 2010: Diabetische Nephropathie. *Diabetes und Stoffwechsel*, Suppl 2:114-5.

Henry D, Page J, Whyte I, Nanra R, Hall C. 1997. Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 44(1):85-90.

---

Herold G, Hrsg. 2010. Innere Medizin. Köln: Dr. med Gerd Herold.

Hommel E, Mathiesen E, Arnold-Larsen S, Edsberg B, Olsen UB, Parving HH. 1987. Effects of indomethacin on kidney function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with nephropathy. *Diabetologia*, 30(2):78-81.

Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, Binder C, Parving HH. 2004. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ*, 328(7448):1105.

International Diabetes Federation. 2009. International Diabetes Federation: Diabetes Atlas. Vierte Aufl. Brussels.

John R, Herzenberg AM. 2009. Renal toxicity of therapeutic drugs. *J Clin Pathol*, 62(6):505-15.

Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. 2003. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med*, 139:137-147.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. 1993. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*, 329:1456-62.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, Collaborative Study Group. 2001. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 345(12):851-60.

Liebl A, Neiss A, Spannheimer A, Reitberger U, Wieseler B, Stammer H, Görtz A. 2002. Complications, co-morbidity, and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus patients in Germany - results from the CODE-2 study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 110(1):10-6.



Liebl A, Spannheimer A, Reitberger U, Görtz A. 2002. Kosten für Spätkomplikationen bei Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland - Ergebnisse der CODE-2-Studie. *Med Klin*, 97(12):713–9.

Lippi G, Targher G. 2010. Glycated hemoglobin (HbA1c): old dogmas, a new perspective?. *Clin Chem Lab Med*, 48(5):609–614.

Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pitt B. 1994. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation*, 90(4):2056-69.

Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S. 2008. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 372: 547–53.

Murthy K, Stevens LA, Stark PC, Levey AS. 2005. Variation in the serum creatinine assay calibration: a practical application to glomerular filtration rate estimation. *Kidney Int*, 68(4):1884-7.

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M. 2005. *Arzneimittelwirkungen kompakt*. Erste Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 104-5.

National Kidney Foundation. 2002. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 39(2 Suppl 1):S1-266.

Nilsen L, Djøseland O, Rootwelt K, Berg KJ. 1991. Effects of short-term treatment with naproxen on kidney function in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Scand J Clin Lab Invest*, 51(7):591-7.

---

Pannu N, Nadim MK. 2008. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 36 (4):S216-23.

Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. 2007. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 370(9590):829-40.

Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. 1994. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*, 331(25):1675-9.

Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Savage PJ, Levy D, Fox CS. 2009. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation*, 119(13):1728-35.

Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. 1993. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med*, 118(8):577-81.

Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. 2006. Risk Factors for Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*, 55(6):1832-9.

Rudberg S, Sätterström G, Dahlqvist R, Dahlquist G. 1993. Indomethacin but not metoprolol reduces exercise-induced albumin excretion rate in type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabet Med*, 10(5):460-4.

Sabatini S. 1996. Pathophysiologic Mechanisms in Analgesic-Induced Papillary Necrosis. *Am J Kidney Dis*, 28(1):S34-8.

Sandler DP, Burr FR, Weinberg CR. 1991. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med*, 115(3):165-72.

Segal R, Lubart E, Leibovitz A, Iaina A, Caspi D. 2006. Renal Effects of Low Dose Aspirin in Elderly Patients. *Isr Med Assoc J*, 8:679–682.

Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. 2010. Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults. *N Engl J Med*, 362:800-11.

Sinsakul M, Sika M, Rodby R, Middleton J, Shyr Y, Chen H, Han E, Lehrich R, Clyne S, Schulman G, Harris R, Lewis J. 2007. A Randomized Trial of a 6-Week Course of Celecoxib on Proteinuria in Diabetic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*, 50(6):946-51.

Standl E, Stiegler H. 1993. Microalbuminuria in a random cohort of recently diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients living in the greater Munich area. *Diabetologia*, 36(10):1017-20.

Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. 2000. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 321(7258):405-12.

VA NEPHRON-D Study. Accessed 2008.  
[www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00555217](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00555217) .

Wehling M, Hrsg. 2005. *Klinische Pharmakologie*. Erste Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

Whelton A. 1999. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med*, 106(5B):13S-24S.

Whelton A, Schulman G, Wallemark C, Drower EJ, Isakson PC, Verburg KM, Geis GS. 2000. Effects of Celecoxib and Naproxen on Renal Function in the Elderly. Arch Intern Med, 160(10):1465-70.

Wolf G, Müller N, Tschauer T, Müller UA. 2006. Prävalenz der Niereninsuffizienz im Diabetes TÜV der Deutschen BKK 2000–2004. Med Klin, 101(6):441–7.

Wolf G, Porth J, Stahl RAK. 2000. Acute renal failure associated with rofecoxib. Ann Intern Med 133(5):394.

World Health Organization (WHO). 2004. Diabetes action now – An initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation. Geneva.

## Anhang

## **Danksagung**

Zum Gelingen dieser Arbeit haben mehrere Personen beigetragen, denen ich an dieser Stelle danken möchte:

Herrn Prof. Dr. G. Wolf möchte ich für die Überlassung des Themas und die zügige begleitende Unterstützung bei der Überarbeitung der Dissertation danken.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau Dr. rer. nat. N. Müller für die Bereitstellung der im Rahmen dieser Studie benötigten Kollektive.

Herrn Dr. rer. pol. T. Lehmann gilt ein besonderes Dankeschön, da er für Fragen bezüglich dieser Arbeit immer ein offenes Ohr hatte und mich bei der statistischen Auswertung und Darstellung in Rat und Tat unterstützt hat.

Ebenso bin ich Dr. med. M. Busch für die kompetente Hilfe bei allen Fragen zur statistischen Analyse zu Dank verpflichtet.

Nicht zuletzt möchte ich ganz besonders meinen Eltern für ihre Unterstützung danken, die mir das Studium und diese Arbeit ermöglicht hat.

Meinen herzlichsten Dank möchte ich meinem Ehemann Björn aussprechen, der nie gezögert hat, mich zur Fertigstellung dieser Arbeit zu ermutigen, und der mir bei allen Programm-Formatierungs- und System-Fehlern jederzeit zur Seite stand – auch wenn der Fehler vor dem Computer saß.

Köln, den 03.04.2011

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. med. G. Wolf,

Fr. Dr. rer. nat. N. Müller,

Dr. rer. pol. T. Lehmann,

Dr. rer. nat. M. Walther,

Dr. med. M. Busch,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Köln, den 03.04.2011